

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ФІЛІПСЬКА АННА МИХАЙЛІВНА**

УДК 615.014.24:615.386].011.07

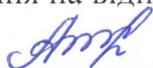
**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація  
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

 А. М. Філіпська

Науковий керівник: **Гудзь Наталія Іванівна**, доктор фармацевтичних наук,  
доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського  
національного медичного університету імені Данила Галицького

Львів-Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

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

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

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

Запропоновано методологію досліджень із розробки концентратів для гемодіалізу, яка складається з таких етапів: інформаційно-пошукового, технологічного, аналітичного й біологічного. Етапи закінчуються отриманням проміжного або кінцевого результату досліджень. Отримання проміжного результату ставить завдання для виконання досліджень наступного етапу. Запропонований підхід до методології розроблення концентратів зможе частково вирішити проблему організації промислового виробництва концентратів в Україні.

Встановлено, що основну кількість концентратів для приготування гемодіалітичних розчинів зареєстровано як медичні вироби, переважно закордонного виробництва. Визначено, що концентрати для ГД відносять до неінвазивних медичних виробів класу Пб, призначених для зміни біологічного або хімічного складу крові й інших рідин організму.

Окреслено головну ціль фармацевтичної розробки рідких кислотних концентратів для ГД: обґрунтування й опрацювання складу і технології концентратів, вимог до організації їх виробництва, щоб забезпечити мінімальний рівень мікробної контамінації. Уперше запропоновано системний підхід до фармацевтичної розробки концентратів для ГД, який містить теоретичне й експериментальне обґрунтування

їхнього складу й технології, формулювання цільового профілю якості, стандартизацію концентратів із використанням хімічних, інструментальних, технологічних і біологічних методів, обґрунтування технологічної схеми виробництва кислотних концентратів і опрацювання стратегії виробництва концентратів із урахуванням екологічних ризиків.

У дисертаційній роботі опрацьовано п'ять складів кислотних концентратів з оцтовою і лимонною кислотами з додаванням глюкози і без неї. Систематизовано отримані результати власних експериментальних досліджень про рецептуру й показники якості концентратів, окреслено розуміння і специфіку складу й технологічного процесу концентратів із урахуванням вимог до діалізних розчинів, якості води й екологічних ризиків. Зазначено критичні характеристики якості концентратів і критичні параметри технологічного процесу.

Узагальнено інформацію про епідеміологію ХХН і діалізної терапії у світі. Підтверджено, що ХХН і надання допомоги пацієнтам із ХХН, особливо з V стадією, є важливою глобальною соціальною та медичною проблемою через зростання кількості хворих і велике навантаження на системи охорони здоров'я країн.

Концентрацію АФІ обрано на підставі протоколів медичної допомоги пацієнтам із ХХН V стадії й рекомендацій Адаптованої клінічної Настанови, заснованої на доказах «Надання медичної допомоги хворим із ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом», а також даних наукової літератури. Обґрунтовано використання оцтової і лимонної кислот як регуляторів рН і АФІ з буферними властивостями, а також глюкози як АФІ для кращої переносимості ГД пацієнтами, зокрема з цукровим діабетом. Охарактеризовано показники якості води різних категорій для виробництва рідких концентратів для ГД і приготування гемодіалізних розчинів. Визначено, що у виробництві рідких кислотних концентратів для ГД доцільно використовувати воду, яка за показниками якості принаймні відповідає вимогам монографії ДФУ «Вода для ін'єкцій» (*in bulk*) і витримує випробування на вміст алюмінію.

На технологічному етапі визначено особливості складу й технології, які пов'язані з якістю концентратів і класами чистоти виробничих приміщень: наявність

консервувальної дії через низьке значення рН і гіперосмолярність, що дозволяє їх фасування в зоні класу А з навколишнім простором класу С, відсутність термічної стерилізації і, як наслідок, можлива відсутність стерильності. Результати досліджень із розробки складу й технологічного процесу лабораторних серій було використано для обґрунтування специфікації і критичних параметрів технологічного процесу. На основі проведених експериментальних аналітичних досліджень опрацьовано й обґрунтовано показники якості концентратів і критерії їх прийнятності (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, рН, об'єм, що витягається, бактеріальні ендотоксини або пірогени, мікробіологічна чистота, вміст алюмінію, якісний і кількісний вміст компонентів, осмолярність).

Теоретично й експериментально обґрунтовано, розроблено й описано технологію дослідно-промислових серій концентратів для ГД на підставі технологічних, аналітичних і мікробіологічних досліджень, представлено й обґрунтовано критичні точки технологічного процесу. На підставі досліджень опрацьовано підходи до розроблення технології промислового виробництва кислотних концентратів, зокрема узагальнено вимоги різних нормативно-технічних документів до води для виробництва, запропоновано класи чистоти виробничих приміщень для підготовки контейнерів, приготування, фільтрування і фасування розчину.

Концентрати для ГД готують у приміщенні класу С, наповнюють полімерні контейнери у зоні класу А з навколишнім простором класу С, оскільки це забезпечує достатньо низький рівень ризику контамінації механічними частками і мікроорганізмами, наявність яких є критичною для якості кінцевого продукту. Критичними точками технологічного процесу було визначено наступні операції: маса відповідних активних субстанцій під час зважування сировини і об'єм води для ін'єкцій у реакторі, температурні показники, порядок завантаження компонентів, час перемішування, термін зберігання розчину в реакторі, відбір проб на стадії приготування розчину; випробування фільтрів; правильність налаштувань

дозувальної машини, герметичність закупорювання контейнерів на стадії наповнення; правильність нанесення маркування на стадії маркування й пакування.

Представлено схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва й медичного застосування, подано профіль їхньої небезпеки. Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД і шляхи їх мінімізації. Запропоновані стадії управління ризиками щодо фармацевтичних відходів під час виробництва рідких кислотних гемодіалізних концентратів охоплюють: визначення профілю небезпеки кислотних концентратів для навколишнього середовища; виявлення ризиків, поповнення знань про профіль небезпеки концентратів; планування й впровадження заходів із мінімізації ризиків, а також оцінку ефективності цих заходів. Опрацьовано методики усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів (розведення водою або електроліз для отримання вторинних продуктів).

Визначено специфікаційні показники якості рідких кислотних концентратів для ГД. Опрацьовано альтернативні методики кількісного визначення хлорид-іонів аргентометричним методом, оцтової кислоти і лимонної кислоти алкаліметричним методом із фіксацією точки кінця титрування за допомогою фенолфталеїну і потенціометричним методом, реакції ідентифікації кальцію з амонію оксалатом і глюкози – з мідно-цитратним розчином, методику визначення фактичної осмолярності концентратів. Вивчено характеристику альтернативних методик за показником «збіжність». Простежено закономірності стабільності за показниками: величина рН, кількісний вміст оцтової кислоти і хлоридів. Вивчення за показниками «рН», «Хлориди» і «Оцтова кислота» вказує на стабільність досліджуваних концентратів протягом зберігання, а також на відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом, оцтової кислоти алкаліметричним методом із фіксацією точки кінця титрування візуально і потенціометрично.

Розроблено й обґрунтовано методику контролю зразків лабораторних серій концентратів на мікробіологічну чистоту. Результати контролю показали, що досліджувані лабораторні серії концентратів вміщували менше 5 КУО/мл. Виготовлені серії характеризувалися високим ступенем мікробіологічної чистоти. Опрацьовано методику визначення консервувальної дії кислотних концентратів і визначено, що ефективність їх консервувальної дії щодо тест-штамів бактерій та тест-мікроорганізму *Candida albicans* відповідає критерію А, який встановлено для парентеральних лікарських засобів відповідно до ДФУ, а щодо тест-мікроорганізму *Aspergillus brasiliensis* – критерію В. Результати досліджень визначення мікробіологічної чистоти і консервувальної дії передусім вказують на те, що компонентний склад концентрату інгібує ріст мікроорганізмів через низьке значення рН і високий показник осмолярності.

Запропоновано альтернативну методику для визначення подразнювального впливу гемодіалізного розчину на стан судин курячих ембріонів.

Одержано нові науково обґрунтовані дані, що вирішують таке науково-прикладне завдання: опрацювання складу, технології і стандартизації концентратів для ГД з метою організації їх серійного виробництва.

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр медичного і фармацевтичного профілю низки закладів вищої освіти України, а також практичну діяльність фармацевтичного підприємства України. Розроблено виробничу рецептуру й МКЯ на рідкий глюкозовмісний концентрат для ГД під умовною назвою «Ацеталь». Результати наукових досліджень було апробовано на технології лабораторних і дослідно-промислових серій. Опрацьовані проєкти виробничої рецептури й МКЯ на кислотний концентрат апробовано в промислових умовах ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич). Практичне значення отриманих результатів підтверджено листом підприємства про внесення результатів досліджень у план виробництва (№ 209 від 1.06.2021).

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

*Список наукових праць здобувача, в яких опубліковані основні науково-прикладні результати дисертації:*

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

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

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

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

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

5. Filipaska A., Bohdan B., Wiczorek P. P., Hudz N. Chronic kidney disease and dialysis therapy: incidence and prevalence in the world. *Pharmacia*. 2021. 68(2).

P. 463–470. (Публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus і Web of Science і віднесене до третього квартилю ( $Q_3$ ) в базі Scientific Journal Rankings; особистий внесок: опрацювання джерел літератури, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовці й оформленні статті до друку).

### **Публікації в інших виданнях**

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

### **Тези доповідей на наукових конференціях**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ANNOTATION

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

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

The dissertation is dedicated to the theoretical and experimental substantiation and development of the rational composition, technology and studies of liquid acid concentrates for the preparation of haemodialysis solutions.

The methodology for the development of haemodialysis concentrates was proposed, which consists of the following stages: information retrieval phase, technological, analytical and biological ones. The stages are ended by obtaining an intermediate or final result. The intermediate results set the tasks for performing studies in the next stage. The proposed approach to the methodology of the haemodialysis concentrate development will partially solve organizational issues in manufacturing concentrates in Ukraine.

It is established that the main number of concentrates for the preparation of haemodialysis solutions are registered as medical devices, mainly of foreign manufacture. It is determined that concentrates for haemodialysis are non-invasive medical devices of class IIb, designed to change the biological or chemical composition of blood and other body fluids.

The main purpose of the pharmaceutical development of liquid acid concentrates for haemodialysis was outlined: justification and working the composition and technology of

concentrates, requirements for the organization of their manufacture in order to minimize the level of microbial contamination of concentrates. A systematic approach to the pharmaceutical development of haemodialysis concentrates was proposed firstly, which includes theoretical and experimental substantiation of their composition and technology, formulation of their target quality profile, standardization of concentrates, using chemical, instrumental, technological and biological methods, justification of a technological scheme for the acid concentrate manufacture, and elaboration of the strategy for the concentrate manufacture taking into account ecological risks.

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

The information on the global prevalence of chronic kidney disease (CKD) and dialysis therapy was studied and generalized. It was confirmed that CKD and taking care of patients with CKD, especially with V stage, are an important global social and medical issue due to growing the number CKD patients and heavy burden on health systems.

The concentration of active substances was selected on the basis of medical care protocols for patients with stage V of CKD, recommendations from the Adapted Clinical Guidelines based on evidences “Providing medical care to patients with V stage of CKD who are treated with haemodialysis” and on the data of scientific literature. The following questions were justified: using acetic and citric acids as pH adjusters and active substances with buffer capacity, as well as glucose as an active substance for improving tolerance of haemodialysis by patients, particularly patients with diabetes mellitus. Water quality indicators of different categories for the manufacture of liquid concentrates for haemodialysis and preparation of haemodialysis solutions are described. It is determined that in the manufacture of liquid acid concentrates for haemodialysis it is advisable to use

water that at least meets the requirements of the monograph of the State Pharmacopeia of Ukraine "Water for injections" (in bulk) and conforms to the test for aluminum content.

At the experimental-technological stage it was established that there were special features related to the composition of concentrates and classes of manufacturing facilities: presence of a preservative activity of the concentrates because of their low pH and high osmolarity that allows their filling in the zone A with a surrounding environment of a C class; absence of thermal sterilization and as a result, a possible absence of sterility. The results of the research on the composition and technological process of laboratory batches were used for the justification of specifications and critical parameters of the technological process of acidic concentrates. On the basis of the performed experimental-analytical studies such quality indicators for concentrates and their acceptability criteria were justified: description, identification, transparency, degree of coloring, pH, extracted volume, bacterial endotoxins or pyrogens, microbiological purity, aluminum content, qualitative and quantitative content of components, osmolarity.

On the basis of technological, analytical, and microbiological studies, the technology of pilot industrial and industrial batches of haemodialysis concentrates was described and justified. The critical points of the concentrates production were provided and justified. The approach to the development of the technology for acid concentrates was worked, especially the requirements of different normative and technical documents for the production of water were summarized, cleanliness classes of manufacturing facilities for the containers preparations, filtering and packing of solutions.

Concentrates for haemodialysis are prepared in Class C rooms. The polymer containers are filled in a Class A area with the surrounding space of Class C as this ensures a sufficiently low level of contamination by mechanical particles and microorganisms, the presence of which is critical to the end product quality. The critical points of the production of liquid acid haemodialysis concentrates were determined. Among them are: mass of the appropriate active substances during the weighing of raw materials, volume of water for injections in a reactor, temperature indicators, order of loading of components, mixing time, the shelf life of the solution in the reactor, sampling at the stage of the solution preparation;

filter testing; correctness of settings of a dosing machine, tightness of closing containers at the filling stage; correctness of marking at the stage of marking and packing.

The scheme for pharmaceutical wastes containing acid haemodialysis concentrates, which are formed during pharmaceutical development, industrial manufacture and medical administration, was provided. Potential hazards of the concentrates are indicated. The potential and real ecological risks in the manufacture of acid concentrates for haemodialysis and methods to minimize them are presented. The proposed stages of risk management for pharmaceutical wastes in the manufacture of liquid acid concentrates include: determining the environmental hazards posed by acid concentrates; identifying risks, acquiring more knowledge about the hazards of concentrates; planning and implementing risk minimization measures, and assessing the effectiveness of these measures. The procedures for eliminating the hazards connected to the pharmaceutical wastes of acid concentrates were elaborated (dilution with water or electrolysis to obtain by-products).

The specification indexes of the quality of liquid acid haemodialysis concentrates were elaborated. The alternative analytical procedures for the quantitative determination of chloride ions, using the argentometric method, acetic acid and citric acid, using the alkalimetric method with a visual and potentiometric fixation of the titration endpoint were developed. The identification reactions of calcium with ammonium oxalate and glucose with cuprum citrate solution were elaborated as well. Repeatability of the elaborated procedures was studied. The technique for determining the actual osmolarity of concentrates was elaborated as well. The stability regularities were observed for the following indicators: pH value, quantitative content of acetic acid and chlorides. According to pH, chloride and acetic acid contents, the stability of the concentrates was studied, as well as the reproducibility of analytical procedures for quantitative determination of chlorides and acetic acid, using the argentometric method and alkalimetric method with the visual fixation of the titration endpoint, respectively.

The technique for the determination of microbiological quality control of concentrates was developed. The control results showed that the examined concentrates contained less than 5 CFU/ml. This primarily means that the component composition of the concentrate

inhibits the growth of microorganisms due to a low pH and hyperosmolarity of these concentrates. The technique for determining the preservative action of the acid concentrate was elaborated as well. It was determined that the effectiveness of its preservative action against test strains of bacteria and test microorganism *Candida albicans* meets criterion A, which is set for parenteral medicinal products according to the State Pharmacopeia of Ukraine, and for test microorganism *Aspergillus brasiliensis* – criterion B. The results of studies of the determination of the microbiological quality and preservative action primarily indicate that the component composition of the concentrate inhibits the growth of microorganisms due to a low pH and high osmolarity of this concentrate.

An alternative method for the determination of the effects of the tested haemodialysis solutions on vessels in chick embryos was proposed.

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

The dissertation research fragments were introduced into the educational processes and research work of the departments of pharmaceutical profile of the higher education institutions and in practical activities of the pharmaceutical industry in Ukraine. The manufacturing formula and methods of quality control for liquid glucose-containing concentrate for haemodialysis under the conditional name "Acetal" are developed. The results of scientific research were tested on the technology of laboratory and experimental-industrial batches. The processed projects of the manufacturing formula and methods of quality control on acid concentrate were tested in industrial conditions of the enterprise "Pharmatrade" (Drohobych). The practical significance of the obtained results was confirmed by the letter of the pharmaceutical enterprise on the inclusion of the research results in its manufacture plan (№ 209 from 1.06.2021).

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

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b>		2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>		18
<b>ВСТУП</b>		19
<b>РОЗДІЛ 1</b>	<b>Сучасний стан надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із V стадією хронічної хвороби нирок</b>	26
1.1	Етіопатогенез хронічної хвороби нирок і гемодіаліз як основний метод ниркової замісної терапії	26
1.2	Еволюція гемодіалізу у світі	32
1.3	Особливості складу концентратів і розчинів для гемодіалізу з урахуванням клінічних аспектів гемодіалізу	36
1.4	Нормативне забезпечення обігу концентратів для гемодіалізу в Україні	43
1.5	Теоретичні основи екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві	48
	Висновки до розділу 1	50
<b>РОЗДІЛ 2</b>	<b>Методологія досліджень. Об'єкти і методи досліджень</b>	52
2.1	Основні методологічні засади й етапи розроблення кислотних концентратів для гемодіалізу	52
2.2	Фізико-хімічні і фармако-технологічні дослідження концентратів для гемодіалізу	55
2.3	Мікробіологічні дослідження	68
2.3.1	Визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації	68
2.3.2	Визначення мікробіологічної чистоти методом глибинного посіву	70
2.3.3	Визначення консервувальної дії	74
2.4	Альтернативні методи доклінічного дослідження	76

Висновки до розділу 2	79
<b>РОЗДІЛ 3 Медико-біологічні і фармацевтичні аспекти розробки рідких кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу</b>	<b>80</b>
3.1 Епідеміологія хронічної хвороби нирок і стан діалізної терапії в Україні та світі	80
3.2 Вивчення асортименту концентрованих розчинів для гемодіалізу, зареєстрованих в Україні	93
3.3 Обґрунтування складу рідких кислотних гемодіалізних концентратів для досліджень	98
3.4 Обґрунтування вибору категорії води як розчинника в складі концентратів для гемодіалізу	101
Висновки до розділу 3	104
<b>РОЗДІЛ 4 Розробка технології концентрованих розчинів для гемодіалізу</b>	<b>107</b>
4.1 Теоретичне обґрунтування способу виготовлення кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу в лабораторних умовах	107
4.2 Опрацювання лабораторної технології рідких кислотних концентратів для гемодіалізу	109
4.3 Організація серійного виробництва концентратів для гемодіалізу	113
4.4 Визначення екологічних ризиків у промисловому виробництві концентратів для гемодіалізу та шляхів їх зниження	119
4.5 Висновки до розділу 4	125
<b>РОЗДІЛ 5 Опрацювання специфікацій та методик контролю якості концентрованих розчинів для гемодіалізу</b>	<b>128</b>

5.1	Обґрунтування специфікаційних вимог до рідких кислотних концентратів для ГД	128
5.2	Якісний аналіз складу концентратів для ГД	130
5.3	Опрацювання альтернативних методик кількісного аналізу	131
5.3.1	Визначення хлорид-аніонів	131
5.3.2	Кількісне визначення оцтової кислоти	133
5.3.3	Кількісне визначення лимонної кислоти	136
5.3.4	Визначення кількісного вмісту катіонів	137
5.3.5	Опрацювання методики кількісного визначення глюкози	140
5.4	Розробка біологічних методів контролю	145
5.4.1	Визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації	146
5.4.2	Визначення мікробіологічної чистоти методом глибинного посіву	148
5.4.3	Визначення консервувальної дії	150
5.5	Токсикологічні дослідження	154
5.5.1	Прогностична оцінка впливу концентратів для ГД на судини у тесті з хоріон-алантоїсною оболонкою	155
	Висновки до розділу 5	159
	<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	161
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	164
	<b>ДОДАТКИ</b>	187

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ААС	– атомно-абсорбційна спектрометрія
АГ	– артеріальна гіпертензія
АЕС	– атомно-емісійна спектрометрія
АТХ	– анатомічно-терапевтично-хімічна класифікаційна система
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ГД	– гемодіаліз
ГФ	– гемофільтрація
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЄФ	– Європейська фармакопея
ЛЗ	– лікарський засіб
МВ	– медичний виріб
МКЯ	– методики контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НЗТ	– ниркова замісна терапія
ПД	– перитонеальний діаліз
ПТГ	– паратиреоїдний гормон
СВ	– середнє відхилення
СР	– стандартний розчин
УФ	– ультрафільтрація
ХАО	– хоріон-алантоїсна оболонка
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
SD	– стандартне відхилення
RSD	– відносне стандартне відхилення

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За даними різних досліджень, поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) різко зросла у світі за останні три десятиліття [140, 147, 179, 180, 184]. ХХН призводить до інвалідизації соціально активних груп населення, знижує якість життя пацієнтів, підвищує рівень їх смертності, збільшує економічні витрати суспільства, зокрема на ниркову замісну терапію (НЗТ), яку вважають одним із найдорожчих видів лікування [121, 124, 160, 184, 185, 189].

У Національному реєстрі хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, який веде Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», на кінець 2018 року було зафіксовано 36973 пацієнти з ХХН III–V стадій. Кількість хворих, які потребують НЗТ, в Україні, як і у всьому світі, постійно збільшується. Чисельність популяції пацієнтів, які лікуються методами НЗТ, переважає приріст населення світу [28, 76].

На сьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення щодо альтернативних методів НЗТ і попередження розвитку хронічних ниркових захворювань. До 30 % хворих потрапляють у заклади охорони здоров'я з V стадією ХХН і зберегти їхнє життя можливо лише шляхом застосування методів НЗТ. Різновидами НЗТ є гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз (ПД) і трансплантація нирки. Трансплантацію нирки вважають найефективнішою терапією щодо замісних характеристик. Проте наявність протипоказів до пересадки нирки у реципієнтів, низька пропускну здатність трансплантологічних центрів і недосконалість законодавства України у цій сфері роблять пересадку нирки малодоступною для пацієнтів із V стадією ХХН [28, 36, 86, 180].

За останні десятиліття різко збільшилася кількість людей, яких лікують діалізними методами. У 2010 році кількість хворих на діалізі становила понад 2 млн у всьому світі, а дані моделювання припускають, що ця кількість зросте більше, ніж удвічі до 2030 року [132, 160].

Станом на 2020 рік за даними літератури ГД є найчастіше пропонованою формою НЗТ у світі, близько 89 % усіх діалітичних пацієнтів – це пацієнти на ГД. В Україні ГД також залишається одним із найбільш поширених методів позаниркового очищення крові, що зберігає життя хворим і забезпечує прийнятну його якість [28, 40, 161].

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Це дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи (номери державної реєстрації 0111U010499 і 0116U004500). Тему дисертаційного дослідження затверджено на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 24 червня 2014 року).

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

- систематизувати дані щодо особливостей розроблення складу й технології кислотних концентратів для ГД і розробити методологію створення кислотних концентратів на основі систематизованих даних і власних досліджень;
- вивчити й узагальнити дані про епідеміологічні показники ХХН і ГД у різних країнах світу;
- провести теоретичні й експериментальні дослідження з фармацевтичної розробки рідких кислотних концентратів для ГД, а також проаналізувати Державний реєстр лікарських засобів України і Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення щодо зареєстрованих гемодіалізних розчинів і концентратів в Україні;
- обґрунтувати технологічну схему виробництва рідких кислотних концентратів, зокрема класи чистоти виробничих приміщень;
- визначити основні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД, пов'язані з відходами;
- опрацювати методики контролю якості рідких кислотних концентратів для ГД, зокрема розробити методики кількісного визначення хлорид-іонів прямим аргентометричним методом, іонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектроскопії, оцтової і лимонної кислот – алкаліметричним методом, глюкози – йодометричним методом;
- розробити методики визначення мікробіологічної чистоти і вивчити консервувальну дію кислотних концентратів для ГД;
- провести дослідження безпеки розроблених концентратів.

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

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

**Методи дослідження:** Для вирішення поставлених завдань у роботі застосовували загальнонаукові методи досліджень (аналізу, синтезу та узагальнення даних наукової літератури), технологічні, фізичні і фізико-хімічні методи (визначення показника рН, відносної густини, потенціометричний, рефрактометричний,

кріометричний, визначення прозорості і ступеня забарвлення, метод атомно-абсорбційної спектрометрії); хімічні (аргентометричний, йодометричний і комплексонометричний), мікробіологічні методи (мікробіологічна чистота, консервувальна дія), дослідження концентратів за допомогою тесту з хоріон-алантоїсною оболонкою (ХАО), а також математичні (статистична обробка результатів експериментів).

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

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

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

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

Набули подальшого розвитку: вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей концентратів для ГД,

ідентифікація екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві; опрацювання методик контролю якості кислотних концентратів; класифікація гемодіалізних концентратів.

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

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

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

Фрагменти дисертаційних досліджень запроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю низки закладів вищої освіти: кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 26.11.2015), кафедри аптечної технології ліків ім. Д. П. Сало Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 31.08.2016), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт

впровадження від 30.08.2017), кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 31.08.2017), кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 31.08.2017), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 20.10.2020), кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.11.2020), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 15.06.2021). Акти впровадження представлено в додатку Е.

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

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження виголошено й обговорено на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (м. Одеса, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 2014, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г. О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2015), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015), XVI конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Київ, 2016), науково-практичній конференції, яка відбулася в рамках VIII з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 2016), VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2020), I міжнародній науково-технічній конференції «Якість води: біомедичні, технологічні, агропромислові і екологічні аспекти» (м. Тернопіль, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 праць, зокрема 4 статті у наукових фахових журналах України, 1 стаття в іноземному виданні, яке цитується у наукометричних базах Scopus і Web of Science та віднесене до третього квартилю (Q<sub>3</sub>) в базі Scientific Journal Rankings; 1 стаття в збірнику наукових праць; 13 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій.

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

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН НАДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ V СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

#### **1.1 Етіопатогенез хронічної хвороби нирок і гемодіаліз як основний метод ниркової замісної терапії**

Нирки відіграють найважливішу роль в екскреції води, електролітів та різних метаболітів і таким чином забезпечують водно-електролітний та осмотичний гомеостаз організму [50, 56, 83, 87, 159]. Крім того, вони є важливими органами обміну вуглеводів, білків, жирів, мікроелементів і гормонів; беруть участь у метаболізмі вітаміну D, виробленні еритропоетину й регуляції еритропоезу тощо [17, 50, 66, 67, 201].

Порушення екскреції продуктів азотистого обміну і токсичних речовин є одним з основних проявів ниркової недостатності в разі пошкодження нирок, а також унаслідок різноманітних ускладнень від серцево-судинних захворювань, цукрового діабету (ЦД), ревматоїдного артриту, васкулів, метаболічного синдрому тощо [50, 57, 81, 87, 121].

За нормальної роботи нирки низькомолекулярні речовини виводяться шляхом дифузії – здатності речовин проходити через напівпроникну мембрану залежно від різниці їхніх концентрацій по обидві сторони мембрани. Речовини з більшою молекулярною масою – за допомогою конвекції. До середньомолекулярних сполук, які виводяться шляхом конвекції відносять: поліпептиди,  $\beta_2$ -мікроглобулін, індоли, алкалоїди, амінокислоти, міоїнозитол, гліколи, лізоцим, паратиреоїдний гормон (ПТГ), натрійуретичний пептид, глюкагон, соматостатин, гастрин, пролактин [1, 2, 34, 50, 53, 67, 87, 209].

Для нирок характерні інтенсивне кровопостачання і високий рівень енергетичного обміну. Ці особливості зумовлюють підвищену чутливість ниркової паренхіми до порушень кровообігу, гіпоксії, дії різних токсичних речовин, у тому числі ЛЗ із наступним розвитком патологічних синдромів. Патологія нирок

супроводжується порушенням їхніх основних функцій та спричиняє зміни головних показників гомеостазу організму. Порушення клубочкової фільтрації знижує екскреторну функцію нирок, зумовлюючи цим затримку в крові продуктів азотистого обміну і підвищення концентрації залишкового азоту [20, 29, 80].

Через обмеженість кількості процесів, які забезпечують численні функції нирок, клінічна картина ниркових захворювань, зумовлених різними етіологічними факторами, має багато спільного і проявляється чотирма великими синдромами, а саме: нефротичним синдромом; гострою нирковою недостатністю; хронічною нирковою недостатністю; тубулоінтерстиціальним синдромом [50, 81].

Термін ХХН (СКД – Chronic Kidney Disease) використовують із 2002 року за ініціативою Національного нефрологічного фонду (NKF-KDOQI) США, а в Україні – з 2005 року. ХХН – це хвороба, яка має стадійний незворотній розвиток. Діагноз ХХН ставлять за наявності ознак ураження структури та/або зниження функції нирок, а саме зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв протягом трьох і більше місяців незалежно від їх причини [57, 70, 87, 98, 121, 154].

Після введення класифікації було запропоновано ще декілька термінів, які застосовують на сьогодні в нефрології:

- діабетична хвороба нирок (наявність у хворого ЦД і ХХН; раніше – діабетична нефропатія);
- гіпертензивна хвороба нирок, яка є наслідком артеріальної гіпертензії (АГ);
- ішемічна хвороба нирок, яка є наслідком атеросклерозу [36, 87].

Організація Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) у 2012 році подала розширену класифікацію ХХН. ХХН визначили як стан пацієнта за наявності ознак ураження структури нирок, або коли коефіцієнт ШКФ є менше 60 мл/хв на  $1,73 \text{ м}^2$  за чи без наявності альбумінурії. ХХН класифікують на п'ять стадій залежно від показника ШКФ [57, 87, 121, 154, 177, 211, 212]. Визначення стадій ХХН (I–V) проводиться за ШКФ для дорослих і дітей віком понад 2 роки [87, 98]. Класифікацію ХХН подано в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

## Стадії ХХН залежно від ШКФ

Стадія	Характеристика ШКФ	ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
1	Нормальна або висока	>90
2	Незначно знижена	60–89
3	–	30–59
3a	Незначно або помірно знижена	45–59
3b	Помірно або виражено знижена	30–44
4	Виражено знижена	15–29
5	Ниркова недостатність	<15

Також на сьогодні важливим показником у діагностиці ХХН є альбумінурія. У табл. 1.2 подано розподіл за категоріями. За наявності альбумінурії більше, ніж 30 мг/добу, людина вважається пацієнтом із ХХН [121, 211].

Таблиця 1.2

## Класифікація альбумінурії

Категорія	Альбумінурія, мг/добу	Класифікація
A1	<30	Нормальна
A2	30-300	Помірна
A3	300	Важка

До головних передумов виникнення ХХН відносять вік і родинний анамнез, до ініціювальних чинників – вроджені хвороби нирок, хвороби обміну речовин (ЦД, амілоїдоз, подагру тощо), АГ, імунні захворювання, системні інфекції та інфекції сечовидільної системи, сечокам'яну хворобу, обструктивну уропатію і вплив токсичних речовин. Прогресування хвороби зумовлюють: гіперглікемія, дисліпідемія, паління і значна протеїнурія [81, 87, 98, 112].

Клінічними проявами ХХН можуть бути специфічні ознаки захворювання нирок, наприклад гломерулонефрит і симптомні ознаки позаниркових захворювань, що призвели до розвитку ХХН. У разі первинного ниркового захворювання клінічну симптоматику найчастіше характеризують і визначають за наступними проявами ХХН: зниження ШКФ; альбумінурія/протеїнурія; АГ; анемія; кістково-мінеральні

порушення [57, 81, 87, 98]. Патогенетичною основою прогресування ХХН, що призводить до незворотної втрати нефронів, є нефросклероз. Затримку сечовини, креатиніну й інших продуктів азотистого обміну відзначають при зниженні ШКФ до рівня 30–40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, який відповідає зменшенню кількості нефронів до 30–50 % [50, 81, 87].

Результатом прогресуючого погіршення функціонального стану нирок є істотна зміна стану як позаклітинного середовища й клітин, так і організму в цілому. Суттєво змінюється функціональна здатність еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів і клітин скелетної мускулатури. Для уремії характерні схильність до інфекцій, геморагії, міопатії тощо. Нездатність нирок забезпечувати водно-електролітний баланс призводить до накопичення в організмі надлишку води і натрію, гіпергідратації й АГ [80, 87].

V стадія ХХН є наслідком незворотнього прогресування ХХН [87, 154, 166, 179]. Зменшення числа функціонуючих нефронів, зниження ШКФ і накопичення уремичних токсинів призводить до уповільнення всіх обмінних процесів, затримки іонів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, фосфору, рідини і набряків, порушення синтезу вітаміну D, зменшення концентрації Ca<sup>2+</sup> у плазмі крові, збільшення продукції ПТГ, анемії, збільшення проникності судин, гіперкоагуляції тощо. Симптоматичне лікування ХХН IV–V стадії проводять незалежно від її причини з метою стабілізації процесу і передбачає консервативну ренопротекторну терапію (дієтотерапію та медикаментозне лікування) [12, 56, 80, 81, 87, 112, ]. Пацієнтам із V стадією необхідна НЗТ, яку, зазвичай, призначають за ШКФ менше 15 мл/хв і якщо метаболічні порушення під час ХНН вже неможливо скорегувати консервативними методами [70, 87, 121, 201]. Екстракорпоральна гемокорекція кількісно і якісно змінює клітинний, білковий, водно-електролітний, газовий склад крові через обробку поза організмом людини. Різні технології обробки крові забезпечують певний ступінь селективності виведення патологічних чи фізіологічних субстанцій, який може проявлятися як позитивно так і негативно залежно від конкретної ситуації (методика проведення, апаратура, вихідний стан пацієнта тощо) [2, 49].

До НЗТ відносять діалізні методи (ГД, ПД, гемофільтрацію (ГФ), гемодіафільтрацію) і пересадку нирки [2, 47, 49].

ГД – метод екстракорпоральної гемокорекції, заснований на принципах дифузійного обміну й фільтраційного переносу низькомолекулярних речовин і води між кров'ю хворого й діалізним розчином, який проходить через напівпроникну мембрану. В основі методу лежать механізми молекулярної дифузії та ультрафільтрації [49, 87, 94].

ГД проводять за допомогою апарату «штучна нирка», що складається з системи підготовки і подання діалізного розчину, екстракорпорального контуру кровообігу з насосом для інфузії гепарину натрію та одноразового діалізатора [80, 87, 192]. Цей метод традиційно розглядають як найзручнішу для лікаря форму НЗТ, пов'язану з можливістю комп'ютеризації та вищою прогнозованістю стану пацієнта [34, 47, 55].

ГД, як і нирки, повинен виконувати дві основні функції: по-перше, виводити токсини, пов'язані з нирковою недостатністю, а по-друге, виводити надлишки води й солей. ГД відрізняється від роботи нормальної нирки, тому що нирка екскретує речовини з молекулярною масою до 60 000, а під час ГД виводяться речовини з молекулярною масою, що не перевищує 1000 [2, 34, 49, 201].

Оскільки розчинені речовини між кров'ю і діалізним розчином в основному транспортуються шляхом дифузії, швидкість якої визначає градієнт концентрації, усі речовини, які проникають через мембрану діалізаторів у напрямку меншої концентрації і не входять до складу діалізного розчину, видаляються з крові в процесі діалізу. До таких речовин належать амінокислоти, вітаміни, глюкоза, а під час ацетатного діалізу – гідрокарбонат-іони. І навпаки – додаткові компоненти діалізного розчину проникають в організм під час процедури. Трансмембранний масообмін відбувається до тих пір, поки концентрація метаболітів по обидва боки мембрани не зрівняється [4, 60, 90, 94, 201].

Ефективна НЗТ з урахуванням залишкової функції нирок можлива за умови підбору оптимальних параметрів діалізу для лікування пацієнта з порушеннями

водно-електролітного й азотистого гомеостазу. До таких параметрів відносять: різновид діалізу, дозування, тривалість, періодичність і склад діалізного розчину [47].

Об'єм циркулюючої крові й гемодинаміки контролюють за допомогою УФ (виведення рідини з організму в діалізат) [151]. Такі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з буферними властивостями як ацетат-, гідрокарбонат- і цитрат-аніони, які входять до складу діалізного розчину, коригують метаболічний ацидоз пацієнтів із ХХН [63, 80, 173, 186].

Для ГД використовують багатоконпонентні розчини, склад яких близький до складу плазми крові людини, що одержують змішуванням води належної якості з необхідною кількістю електролітів та інших важливих складових (таких як глюкоза) [27, 38, 146, 173].

Серед різновидів ГД розрізняють програмний, інтермітуючий і розширений [10, 94, 97]. Під час програмного ГД зазвичай є можливість моделювати склад діалізного розчину, тип і площу поверхні діалізної мембрани, частоту і тривалість сеансів діалізу, щоб підтримувати нормальну життєдіяльність пацієнтів, у яких нирки зовсім не функціонують, зменшити потенційно модифіковані показники ризику серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами, які отримують стандартні процедури ГД [17, 55, 81, 97]. Низку клінічних симптомів, характерних для пацієнтів на ГД – синдром недодіалізу, гіпо- або гіперосмолярний синдром, гіперкальціємічний криз, гіперфосфатемія з алкалозом, синдром кальцифікації м'язових тканин, алюмінієва інтоксикація), можна послабити або уникнути, якщо правильно підбрати режим проведення ГД і склад діалізних розчинів, забезпечити належний рівень чистоти діалізних розчинів від хімічних і мікробіологічних забруднень [38, 81, 87, 201]. Досить новий різновид ГД – розширений ГД (pГД, HDx), став можливим завдяки впровадженню нового типу мембран діалізаторів. До його переваг відносять унікальну можливість видалення уремічних токсинів у діапазоні, неможливого для ГД і гемодіафільтрації. Економічну доступність цього методу пов'язують з використанням традиційного гемодіалізного оснащення і діалізних розчинів, на

відміну від гемодіафільтрації, яка потребує використання стерильної замісної рідини у великих об'ємах [34, 53, 97].

Відповідно до затвердженого наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу» необхідно дотримуватись певних алгоритмів призначення розчинів із відповідним умістом іонів натрію і калію для проведення початкового сеансу ГД та інтермітуючого ГД. Також за даним протоколом обов'язковим є використання бікарбонатного буферу [70]. Діалізна НЗТ з гідрокарбонатним буфером не лікує метаболічний ацидоз, але дозволяє його контролювати і дає можливість виграти час для залучення інших терапевтичних засобів [63]. З огляду на це в дисертаційній роботі зрозглянуто концентрати, які застосовують для приготування гідрокарбонатних діалізних розчинів.

Частота проведення ГД – не рідше 3-х разів на тиждень, а тривалість одного сеансу – не менше 4-х годин [70]. Сеанс ГД зазвичай триває 4–5 годин. На одну процедуру витрачають 120–150 л діалізного розчину [95, 139, 192].

Великі об'єми використовуваних діалізних розчинів ставлять певні вимоги до фармацевтичної розробки концентратів, включно зі стандартизацією, організацією їх серійного виробництва, а також до якості як концентратів, так і виготовлених діалізних розчинів і використовуваної води для їх виготовлення (концентратів і діалізних розчинів).

## **1.2 Еволюція гемодіалізу у світі**

Гостра і хронічна хвороби нирок – це давні тяжкі хвороби, що можуть привести до смерті людини за відсутності відповідного лікування. У ранньому Римі і пізніше в середньовіччі для лікування уремії використовували гарячі ванни, кровопускання й клізми. Сучасні процедури лікування хворих на ниркову недостатність охоплюють такі фізичні процеси, як осмос і дифузію, які допомагають у транспортуванні води й розчинених речовин з організму в діалізний розчин і навпаки. Перші наукові описи

цих процедур датують 19 століттям і походять від шотландського хіміка Т. Грехема. Він провів серію експериментів із досліджень руху води й розчинених речовин через напівпроникні мембрани і класифікував речовини як «кристалоїди» і «колоїди» на основі їхньої дифузійної рухливості. Метод розділення сумішей шляхом дифузії через перегородку, виготовлену з обробленого пергаменту, було названо терміном «діаліз» [58, 94].

На початку 20 ст. нефрологія розвивалася досить стрімко. Багато дослідників вивчали питання замісної терапії ХХН. Зокрема, уже в 1913 р. J. J. Abel вперше застосував принципи лабораторного діалізу і провів серію експериментів *in vivo* із видалення в екстракорпоральному контурі розчинених субстанцій із циркулюючої крові тварин за допомогою діалізу. Саме тоді і з'явився термін «штучна нирка», а результати робіт ученого стали основою концепції сучасного ГД [58, 144].

Через десять років у м. Гіссен (Німеччина) Г. Хаас першим здійснив експериментальний ГД у людей із важкою формою уремії. З 1924 року він використовував простерилізований діалізатор, побудований із трубок, і гірудин для запобігання коагуляції крові. Перша процедура тривала 15 хв, було очищено 150 мл крові від індикану. Хаас вперше використав в комплексі діалізатор із великою площею поверхні (1,5–2 м<sup>2</sup>), мембрану з адекватним розподілом крові, насос для крові і очищену форму гепарину. Хоча Г. Хаас дійшов висновку, що «очищення крові діалізом можна проводити людям, не завдаючи їм шкоди» і отримав визнання серед колег, проте у 1928 році він припинив експерименти [58, 148]. Практичний діаліз став можливим лише в 1940-х роках після появи целофану, гепарину й тефлону [144].

Корпорація Visking (Чикаго) розпочала продаж синтетичних плівок для ковбасних виробів NOJAX®. Плівки виготовляли із регенованої целюлози (целофан) і постачали у вигляді довгих тонких трубок. Хіміки виявили, що плівки можуть слугувати ефективними мембранами для лабораторного діалізу й УФ. У 1937 році В. Толхаймер сконструював штучну нирку з трубки NOJAX® довжиною 30 см, занурену у фізіологічний розчин. Це було успішно використано для діалізу собак після нефроктомії; гепарин використовували як антикоагулянт [58, 148].

Серед головних завдань ГД дослідники ставили не лише видалення уремичних продуктів обміну й надлишку електролітів, але також і поповнення вмісту буферних компонентів крові для відновлення кислотно-основного балансу організму. Вченими було встановлено, що для вирішення цих завдань діалізний розчин необхідно підбирати таким чином, щоб його хімічний склад відповідав показникам нормальної плазми і водночас корегував порушення в організмі хворих на ХХН. Ідеальний діалізний розчин, заснований на цій концепції, було приготовано Krebs і Henseleit ще в 1932 році, коли вони застосували парентеральний розчин з показником рН, буферною ємністю і вмістом неорганічних іонів, аналогічними людській плазмі. Цей розчин містив гідрокарбонат-аніони і вуглекислий газ як буферні компоненти [60, 95].

У Європі з 1943 року W. Kolff і H. Berk стали проводити ГД хворим на гостру ниркову недостатність. Апарат являв собою циліндричний барабан, на який намотували целофанову трубку довжиною 30–40 м. Нижню частину барабану було занурено в стаціонарний резервуар, який містив 70 л (пізніше 100 л), діалізного розчину. Перші 15 хворих померли, але в 1946 році 67-річній хворій із загостренням хронічного холециститу, жовтяницею і гострим пошкодженням нирок, які розвинулися на фоні прийому сульфатіазиду, було проведено 11-годинний ГД, під час якого азот сечовини знизився зі 105 до 56 мг/дл, а калій сироватки – з 13,7 до 4,7 ммоль/л [58, 148]. У 1950-х роках ГД активно використовували для лікування гострого пошкодження нирок у Центрі ниркової недостатності армії Сполучених Штатів Америки, створеному під час Корейської війни. Досягнуті позитивні результати сприяли широкому визнанню цього методу замісної терапії [205].

До 1960 року ГД використовували лише для лікування хворих на гостру ниркову недостатність, оскільки судинний доступ вимагав повторного хірургічного втручання, таким чином обмежуючи кількість процедур, які можна проводити [182].

Значного поступу в цій галузі у 1960 році досягнув Б. Скрібнер у Сполучених Штатах Америки, розробивши простий спосіб доступу до кровоносної системи пацієнта, який можна було використовувати впродовж декількох місяців. Перший хворий із таким шунтом прожив одинадцять років на хронічному ГД. Ці успіхи дали

плідну основу для першої у світі програми хронічного ГД, яка була створена згодом у Сіетлі. Подальший розвиток призвів до введення в 1962 році вдосконалених конструкцій, повністю виготовлених із гнучких матеріалів. Важливим кроком уперед стала розробка першого порожнистоволокнистого діалізатора – порожнистих мембран розміром з капіляр у 1964 році. Принципово важливі удосконалення судинного доступу були зроблені М. Брешія та Д. Кіміно в 1966 році. Важливе місце у дослідженнях займало встановлення тривалості й періодичності процедури: починаючи з 18–24 год діалізу кожні 5–7 днів, 10–16 год 2 рази на тиждень і до визначення оптимальної частоти проведення, а саме 3 разів на тиждень по 4–6 год, або по 8–10 год упродовж ночі. Щоденний ГД, незважаючи на позитивні результати у пацієнтів (зменшення коливань маси тіла, вмісту електролітів у плазмі крові, осмоляльності й концентрації сечовини), виявився фінансовозатратним, тому не був проваджений у медичну практику [58, 182].

Однак, ще на початку 1970-х років одна процедура ГД була довготривалою і дуже дорогою через значні витрати на матеріали й саме лікування. Як результат, не всі пацієнти з термінальною стадією ХХН могли отримати доступ до цього типу НЗТ [148, 161].

У 1977 році П. Крамер описав використання безперервної артеріовенозної ГФ як способу для виведення зайвої рідини, стійкої до діуретиків. Використовуючи ізотонічний розчин натрію хлориду для заміщення рідини, ГФ незабаром поширили на лікування пацієнтів з термінальною стадією ХХН [148].

Однак, починаючи з 1960 року розчини для ГД переважно містили ацетат-іони як буферні речовини через зручні фізико-хімічні властивості та нижчу вартість [60, 186]. Одна з часом було виявлено негативну дію ацетатного ГД – гіпотензію, тому почали більше використовувати бікарбонатний буфер, чому сприяло впровадження трипоточних механізмів дозування, які могли готували діалізний розчин з очищеної води, розчину бікарбонату й кислотного концентрату, що містив електроліти і невелику кількість ацетату [58, 60, 94, 173, 186].

На сьогодні діалізатори виготовляють повністю із синтетичних матеріалів, які демонструють добру ефективність фільтрації і переносимість для пацієнтів. Ультрасучасні пристрої для діалізу також контролюють показники пацієнтів, щоб забезпечити виявлення критичних станів на ранній стадії і їх своєчасну корекцію. Вони мають ефективні системи моніторингу й управління даними. Зростає кількість діалізних машин останнього покоління, які використовують керування комп'ютером, Інтернет-технології, мережеві підключення й спеціальне програмне забезпечення. Сучасні виклики перед ГД пов'язані скоріше з великою кількістю пацієнтів, які потребують лікування діалізом, ускладненнями, що виникли внаслідок багаторічного лікування діалізом, а також з організацією виробництва концентратів у країні застосування, щоб зменшити затрати на міжнародну доставку [34, 122, 148, 161].

За останні 60 років ГД еволюціонував від рідкісного методу лікування, який застосовували для пацієнтів з гострою нирковою недостатністю, до найпоширенішого у світі лікування хворих на термінальну стадію ХХН з широким спектром супутніх захворювань, що підтримує їхнє життя роками і навіть десятиліттями [2, 34, 186].

### **1.3 Особливості складу концентратів і розчинів для гемодіалізу з урахуванням клінічних аспектів гемодіалізу**

Розчин для ГД – це готовий до використання стерильний розчин, електролітний склад якого схожий із плазмою крові, призначений для використання з метою обміну розчиненими речовинами через напівпроникну мембрану. Використовується в системі ГД для видалення кінцевих продуктів обміну речовин з крові і для підтримки відповідної концентрації електролітів у крові і рівня рН крові пацієнтів із V стадією ХХН [38, 146].

Згідно з Європейською фармакопеею (ЄФ) розчини для ГД – це розчини електролітів із концентрацією, близькою до електролітного складу плазми. До їх складу може бути введена глюкоза. Оскільки розчини для ГД використовують у значних кількостях, їх виробляють у формі концентратів, які безпосередньо перед

процедурою ГД розводять водою спеціальної очистки з отриманням діалізного розчину [146].

Концентрати для ГД можна віднести до граничної категорії фармацевтичних продуктів, яка знаходиться між стерильними і нестерильними продуктами. Це твердження передусім базується на положеннях монографії ЄФ стосовно мікробіологічної чистоти концентратів: або стерильні, або повинні мати якомога нижчий рівень мікробіологічного забруднення [146]. Також ми розглядаємо концентрати як проміжну категорію між ЛЗ і медичними виробами (МВ). Концентрати після відповідного розведення як ЛЗ контактують з кров'ю пацієнта лише через напівпроникну мембрану.

Межі вмісту іонів у кислотних концентратах для бікарбонатного ГД регламентує монографія ЄФ «Розчини для гемодіалізу» (табл. 1.3).

*Таблиця 1.3*

**Вимоги ЄФ до вмісту компонентів у кислотних концентратах для ГД (після розведення водою, до нейтралізації натрію гідрокарбонатом)**

<b>Компоненти</b>	<b>Концентрація, ммоль/л</b>
іони натрію	80,0–110,0
іони калію	0–3,0
іони кальцію	0–2,0
іони магнію	0–1,2
оцтова кислота	2,5–10
хлорид-іони	90,0–120,0
глюкоза	0–12,0

Відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із ХХН V стадії методом інтермітуючого ГД концентрація іонів кальцію діалізного розчину повинна бути в межах 1,25–1,5 ммоль/л [70]. В. А. Філіпович подає дані щодо концентрації іонів кальцію в розчинах для ГД у межах 1,75–1,87 ммоль/л [17]. У комплексі заходів для нормалізації підвищеного рівня кальцію доцільно застосовувати діалізні розчини з пониженим вмістом кальцію (1,25–1,5 ммоль/л) [70].

У Державному реєстрі хворих на ХХН відсутня інформація щодо розподілу пацієнтів за вмістом іонів натрію, калію та магнію в плазмі крові, які є важливими

компонентами розчинів для діалісної терапії. Це передусім створює труднощі в процесі наукового обґрунтування складу вітчизняних розчинів для діалісної терапії на етапі фармацевтичної розробки.

Численні клінічні дослідження показали, що коливання концентрації іонів натрію у діалізних розчинах (132–141 ммоль/л) суттєво не впливають на концентрацію іонів натрію в сироватці крові, що пов'язано насамперед з особливостями транспорту цього катіона [62, 142, 145, 169]. Проте було зазначено, що застосування нижчих концентрацій (98 ммоль/л) іонів натрію здатне знизити рідинне навантаження у хворих із недостатньою УФ [151,186].

Узагальнені дані щодо позитивних і негативних наслідків корегування концентрації окремих складових діалізних розчинів наведено у табл. 1.4 [26, 56, 81, 186, 194, 199]. Вказані ефекти свідчать надзвичайну важливість ретельного підбору концентрації кожного складника розчину для ГД у конкретному випадку пацієнта. Незважаючи на це, на сьогодні не вистачає наявних результатів досліджень, щоб встановити оптимальний склад діалізного розчину. Часто концентрації ключових компонентів обирають інтуїтивно або діалізні розчини використовують на основі досвіду гемодіалізного центру [186].

Таблиця 1.4

**Переваги й недоліки індивідуалізації вмісту різних компонентів у діалізних розчинах**

Назва компонента		Переваги	Недоліки
1	2	3	4
Натрій	Збільшення	Збільшення гемодинамічної стабільності, зменшення судом	Дипсогенічний ефект (відчуття спраги), значне збільшення маси в міждіалізному періоді, хронічна АТ
	Зменшення (здійснюється рідко)	Знижений приріст маси в міждіалізному періоді	Інтрадіалізна гіпотензія, частіше виникнення судом
Кальцій	Збільшення	Зниження рівня ПТГ, покращення гемодинамічної стабільності під час процедури ГД, зменшення ризику гострої аритмії	Гіперкальціємія, особливо з одночасним застосуванням вітаміну D і високих доз кальційвмісних фосфатбіндерів, супресія ПТГ і розвиток адинамічні хвороби кісток, кальцифікація судин, підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень

Продовж. табл. 1.4

1	2	3	4
	Зменшення	Дає можливість збільшити дозу вітаміну D і кальційвмісних фосфатбіндерів	Ймовірний розвиток гіпокальціємії, стимулювання ПТГ, незначне зниження гемодинамічної стабільності, підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень
Калій	Збільшення	Зменшення ризику розвитку аритмій за наявності ішемічної хвороби серця, підвищена гемодинамічна стабільність	Виникнення гіперкаліємії, яка призводить до збільшення ризику розвитку аритмій
	Зменшення	Допускається збільшене вживання калію з меншим ризиком розвитку гіперкаліємії, покращення скоротливої функції міокарда	Збільшення ризику розвитку аритмій, може бути погіршення вегетативної недостатності
Гідрокарбонат-іони	Збільшення	Усуває хронічний ацидоз	Післядіалізний хронічний алкалоз (пригнічення дихання, зменшення мозкового кровотоку, нервово-м'язова збудливість, збільшення потоку кальцію з крові)
	Зменшення	Зменшення ймовірності виникнення метаболічного алкалозу	Збільшення ризику розвитку хронічного ацидозу
Магній	Збільшення	Зменшення ймовірності розвитку аритмій, кращий контроль гемодинаміки	Потенційний розвиток гіпермагніємії
	Зменшення	Дозволяє більше використовувати магнійвмісні фосфатбіндери, що в свою чергу допускає зменшити дози фосфатних кальційвмісних біндерів, і як наслідок зменшує ймовірність розвитку гіперкальціємії	Симптоматична гіпомагніємія, підвищення ризику смертності від серцево-судинних захворювань

Питання використання глюкози у складі гемодіалізного розчину є контраверсійним. Глюкозовмісні гемодіалізні розчини також краще переносяться пацієнтами похилого віку, дозволяють попередити гіпоглікемічні епізоди не лише у хворих на ЦД, позитивно впливають на метаболізм загалом [38, 60, 94, 130, 201]. У той же час застосування розчинів без глюкози сприяє виведенню калію з організму хворого [60]. Також досліджено зв'язок між використанням розчинів без глюкози і зменшенням рівня маркерів серцево-судинних захворювань [200].

Для тяжкої форми ХХН характерний ацидоз через порушення виділення нирками гідроген-іонів, неорганічних і органічних кислот. Це зменшує вміст карбонатів у крові (так званий компенсований ацидоз), а у тяжких випадках – знижує рН крові (декомпенсований ацидоз). Окрім того катаболізм білків спричиняє утворення нелетких кислот (фосфатної, сульфатної), а отже й іонів гідрогену. Це кислотне навантаження нейтралізують гідрокарбонати організму, які необхідно поповнювати гемодіалізієм пацієнтам внесенням буферних основ до складу діалітичних розчинів. Буфери можуть бути у формі гідрокарбонатів і/або попередників гідрокарбонатів (ацетат-, лактат- або цитрат-іонів тощо) [63, 87, 173, 201, 204]. Відповідно до ЄФ всі розчини для діалітичної терапії повинні вміщувати активні речовини з буферними властивостями, які збільшують концентрацію гідрокарбонат-аніонів в організмі пацієнта: ацетат, лактат- або гідрокарбонат-іони [146]. Ці речовини потрапляють в організм і метаболізуються до гідрокарбонату [60, 63].

Зазвичай у кислотних компонентах для гідрокарбонатного ГД використовують кислоту оцтову з метою забезпечення показника рН кінцевого діалітичного розчину не вище 7,3. За показника рН близько 7,3 зменшується ризик випадання осаду кальцію карбонату. У кінцевому розчині для ГД концентрація ацетат-іонів складає 3–5 ммоль/л [60, 173]. Однак все ж існує проблема негативного впливу ацетат-іонів на організм людини внаслідок застосування такого розчину [60, 88]. У наукових статтях обговорюють питання повного або часткового заміщення ацетат-аніону на більш фізіологічні активні речовини з буферними властивостями. Відомі спроби замінити кислоту оцтову на лимонну, хлористоводневу, сукцинатну, яблучну, молочну,  $\alpha$ -кетоглутарову або їхні комбінації [63, 93, 173, 195, 207]. У літературі також є дані про дослідження, яке продемонструвало позитивний вплив ГД з використанням ацетат-сукцинатвмісного діалітичного розчину (концентрація сукцинат-іону 0,44 ммоль/л) на серцево-судинну систему хворих на ГД [93, 116].

Відоме дослідження з використання лимонної кислоти як АФІ з буферними властивостями у концентраті під торговою назвою «Citrasate». Концентрат «Citrasate» знижує схильність до коагуляції в екстракорпоральному контурі і тим самим надає

можливість знизити дози гепарину без будь-якого негативної дії, що було доведено в довготривалих спостереженнях [136, 153, 202]. Комплекси кальцію цитрату в діалізаті призводять до вищої концентрації гідрокарбонатного аніона в кінцевому діалізічному розчині (приблизно на 1-1,5 ммоль/л), але незначно знижували рівень іонізованого кальцію (приблизно на 0,4-0,5 ммоль/л) в плазмі крові пацієнтів порівняно з використанням традиційного кислотного концентрату з оцтовою кислотою [153, 202]. Незважаючи на те, що цитрат-іони чинять олузнюючий ефект і метаболізуються у всіх органах, максимальна доза цитрат-іонів обмежена через зв'язування іонів кальцію [115].

Ще одне дослідження стосується порівняння ефективності й безпечності гідрокарбонатного діалізічного розчину у разі застосування оцтової або молочної кислоти в складі концентратів для ГД. Обидва розчини корегують метаболічний ацидоз у пацієнтів на ГД. Однак діалізічний розчин із лактат-іонами мав деякі переваги через вираженіше зменшення концентрації калію в крові і менший вплив на ступінь глікемії. Підвищення вмісту лактату за використання гідрокарбонатного діалізічного розчину з молочною кислотою не впливало на стан пацієнта. Обидва розчини однаково позитивно впливали на стан оксидативного статусу в організмі пацієнтів на програмному ГД. Оцтова або молочна кислоти як кислотні складові для гідрокарбонатного діалізічного розчину не чинять негативного ефекту на параметри гемодинаміки і споживання кисню міокардом [63].

Недоліком бікарбонатного ГД є неможливість виготовлення концентрату, який би містив усі необхідні активні речовини, у тому числі і натрію гідрокарбонат в одному контейнері, оскільки після змішування у високих концентраціях добре розчинні у воді солі реагують з утворенням нерозчинних осадів кальцію і магнію карбонатів [60, 94, 173]:



Вирішення цієї технічної проблеми стало можливим завдяки відокремленню натрію гідрокарбонату. Концентрований розчин, що містить електроліти й кислоту, називають концентратом «А» (acid) або кислотним компонентом, а концентрований

розчин або порошок натрію гідрокарбонату – концентратом «В» (*bicarbonate*) або гідрокарбонатним компонентом [27, 173]. Компоненти для гідрокарбонатного ГД (кислотний компонент А і бікарбонатний компонент В) виготовляють і зберігають окремо. Апарат «штучна нирка» за допомогою окремих насосів одночасно розводить концентрати А і В водою, лише після цього формується кінцевий діалізний розчин із фізіологічною концентрацією електролітів і гідрокарбонат-іонів [173, 178]. Співвідношення, у якому змішуються кислотний і гідрокарбонатний концентрати з водою можуть бути наступними: 1:1,225:32,775 (розведення в 35разів), 1:1,26:33,84 (розведення в 36,1 рази), 1:1,83:34 (розведення 36,83 в рази) і 1:1,72:42,28 (розведення в 45 разів); залежать від налаштувань діалізного апарату [178].

На сьогодні розчини для ГД готують безпосередньо в гемодіалізних відділеннях декількома методами: а) в апарат «штучна нирка» окремо подають кислотний і гідрокарбонатний концентрати промислового виробництва, воду з центральної системи водоочистки – розчин виготовляють «on-line» під контролем програмного забезпечення апарату; б) сухі концентрати (точні наважки солей) розчиняють у реакторах, а працівники відділення контролюють якість за наданими виробником методиками [55, 94, 96, 126, 178]. До переваг переваг першого способу можна віднести вищу гарантію якості одержаного розчину, другого – сухі концентрати потребують менше місця для їх зберігання, зменшують логістичні витрати.

Більшість сучасних апаратів для ГД відображає значення іонів натрію і гідрокарбонату у вироготовленому розчині для діалізу, хоча ці змінні насправді не вимірюють, а є значенням загальної провідності розчину. Детальний склад використовуваного концентрату технічні спеціалісти вносять в пам'ять машин у робочому режимі. За цими даними і відомими значеннями співвідношення пропорцій концентрату/води, константи дисоціації та провідності кожного компонента і загальної провідності можна вирахувати концентрацію обох іонів [96].

Якість кінцевого діалізного розчину відіграє ключову роль у безпеці й біосумісності діалізу [27, 38]. За результатами багаторічних досліджень із середини 1990-х років введено концепцію надчистого діалізного розчину, яка передбачає

виробництво стерильного апірогенного діалізного розчину шляхом УФ безпосередньо в ході діалізу. Рівень бактеріальних ендотоксинів відповідно до різних нормативних документів контролюють у готових до використання розчинах для діалізу, він повинен становити менше 0,5 МО/мл [164, 190, 191]. У той же час в Японії з 2006 року були прийняті власні критерії якості діалізних розчинів, згідно з якими вміст ендотоксинів має бути <0,05 МО/мл [170]. Спостерігається тенденція в напрямку використання надчистого діалізного розчину і для звичайного інтермітуючого ГД, що допоможе уникнути небезпек, пов'язаних з контамінацією діалізату [38, 123, 135, 139, 156].

Виробництво діалізного розчину – це багатоетапний процес, що складається з багатьох ланок, які включають системи водоочищення, системи подачі води, пристрій, що підтримує пропорції розчинів, концентрати. Відповідно мікробіологічна чистота кінцевого діалізату підсумовує ефективність усіх цих складових. Надчистий діалізний розчин неможливо отримати лише за рахунок установки системи ультрафільтрів в схемі циркуляції діалізного апарату. Необхідно розглядати всі компоненти, перераховані вище. Виробництво надчистого діалізного розчину можливе за використання сучасних систем водоочистки, оптимально сконструйованих діалізних апаратів і концепції глобального контролю якості [38, 138, 139, 191].

#### **1.4 Нормативне забезпечення обігу концентратів для гемодіалізу в Україні**

На інформаційно-пошуковому етапі досліджень було встановлено, що концентрати для ГД призначені для застосування разом з іншими МВ й обладнанням (апарат «штучна нирка»). Їх позиціонують як витратні матеріали для ГД. В Україні концентрати (сухі і рідкі) для виготовлення діалізних розчинів реєструють переважно як МВ. Але виробники можуть реєструвати також їх як ЛЗ фармакотерапевтичної групи «Кровозамінники та перфузійні розчини. Засоби для гемодіалізу та гемофільтрації» (код АТХ B05Z B).

МВ відносять до потенційно небезпечних, тому є сферою законодавчого регулювання [19]. З 1 липня 2017 року в Україні встановлено нові правила для обігу МВ, оскільки вступили в дію Технічні регламенти, розроблені на основі відповідних європейських Директив, зокрема «Технічний регламент щодо медичних виробів» (далі Технічний регламент), затверджений Постановою КМУ № 753 від 2.10.2013. Дія Технічного регламенту поширюється на МВ і допоміжні засоби до них [19, 92]. Уведення в обіг і/або в експлуатацію МВ дозволяється тільки в разі, якщо вони повністю відповідають вимогам Технічного регламенту, за умови належного постачання, встановлення, технічного обслуговування й застосування їх за призначенням [84, 92].

Згідно з ДСТУ 4388-2005 «Вироби медичні. Класифікування залежно від потенційного ризику застосування. Загальні вимоги» МВ поділяють на чотири класи щодо застосування в медичній практиці залежно від тривалості застосування, інвазивності, наявності контакту з тілом людини або взаємозв'язку з ним, способом введення медичного виробу в тіло тощо [65]:

- клас I – МВ з низьким ступенем ризику (деякі хірургічні інструменти, електроди й медичне устаткування тощо);

- клас IIa – МВ із середнім ступенем ризику (діагностичне ультразвукове устаткування, деякі перев'язувальні засоби й реагенти крові, фізіотерапевтична апаратура тощо);

- клас IIb – МВ з підвищеним ступенем ризику (апарати для анестезії, апарати й пристрої для введення ЛЗ тощо);

- клас III – МВ з високим ступенем ризику (штучні клапани серця, апаратура для ГД тощо) [19, 92].

Концентрати для ГД відносять до неінвазивних МВ, призначених для зміни біологічного або хімічного складу крові й інших рідин організму, а саме – до класу IIb [65]. Головним критерієм віднесення виробу до ЛЗ або до МВ є принцип дії [92]. Тому, на нашу думку, за особливостями складу, технологічного процесу виробництва

і способу застосування концентрати для ГД можуть займати проміжне місце між парентеральними ЛЗ і МВ.

Обіг на ринку концентратів для ГД як МВ класу ІІб дозволено після проходження процедури оцінки відповідності вимогам Технічного регламенту щодо МВ, одержання сертифікату відповідності, дійсного протягом 5 років, і маркування знаком відповідності технічним регламентам [84, 92].

У 2015 році Національний орган стандартизації (ДП «УкрНДНЦ») затвердив наказом національний стандарт України ДСТУ EN 13867:2015 (EN 13867:2002+A1:2009, IDT) «Концентрати для гемодіалізу і пов'язаної терапії», який є ідентичним Європейському стандарту EN 13867:2002+A1:2009 і в Україні вводився вперше. Але цей стандарт містив дещо застарілу й обмежену інформацію щодо багатьох аспектів виробництва й застосування концентратів для ГД, а положення, які стосувалися контролю якості, здебільшого містили посилання на ЄФ видання 1999 року. З 1 січня 2020 року набув чинності методом підтвердження національний стандарт ДСТУ EN ISO 23500-4:2019 (EN ISO 23500-4:2019, IDT; ISO 23500-4:2019, IDT) «Підготовка та контролювання якості рідини для гемодіалізу та супутньої терапії. Частина 4. Концентрати для гемодіалізу та супутньої терапії», який є також чинним у Європейському Союзі на сьогоднішній день як ISO 23500-4:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies». Цей документ визначає вимоги до сухих і рідких концентратів, які призначені для розведення водою відповідної якості й використання як діалізні розчини для ГД чи пов'язаної з ним терапії; стосується хімічної та мікробіологічної якості й чистоти, обробки і маркування концентратів, містить вимоги до контейнерів, моніторингових хімічних і мікробіологічних випробувань таких концентратів. Європейський стандарт не стосується остаточного змішування й використання цих концентратів, очищеної води, яка використовується під час ГД чи відповідної терапії, тобто виробник концентратів не несе відповідальності за якість кінцевого діалізного розчину. Також охоплено питання апірогенності, вмісту ендотоксинів, утворення біоплівки тощо,

тобто базується на останніх досягненнях науки і практики з посиланнями на чинні видання ЄФ.

Виробник зобов'язаний забезпечити функціонування системи управління якістю на етапах розроблення, виробництва і остаточної перевірки МВ згідно з розділом «Система управління якістю». Документація системи управління якістю повинна містити обов'язково результати доклінічного і клінічного оцінювання МВ, метод перевірки й забезпечення якості на етапі виробництва, зокрема процедур ідентифікації МВ на кожному етапі виробництва на підставі креслень, специфікацій або інших належних документів [92].

Вимоги маркування концентратів регламентують ЄФ та стандарт ДСТУ EN ISO 23500-4:2019. Зокрема, останній документ подає значно ширший перелік необхідної інформації для нанесення на готовий виріб (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

### Вимоги до інформації на етикетці концентратів для ГД

ЄФ 8.0	ДСТУ EN ISO 23500-4:2019
1	2
<ul style="list-style-type: none"> <li>- склад концентрованого розчину для ГД, виражений у г/л і ммоль/л;</li> <li>- номінальний об'єм розчину в контейнері;</li> <li>- за необхідності, що концентрований розчин є стерильним;</li> <li>- умови зберігання;</li> <li>- що концентрований розчин слід розбавляти безпосередньо перед використанням;</li> <li>- розведення, яке потрібно зробити;</li> <li>- що об'єм, взятий для використання, повинен бути точно виміряний;</li> <li>- іонна формула розведеного розчину, готового до використання в ммоль/л на літр;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) найменування й адреса виробника або дистриб'ютора;</li> <li>b) дата закінчення терміну придатності, якщо це є доцільним.</li> <li>c) дата виготовлення, тільки якщо не може бути застосована дата закінчення терміну придатності;</li> <li>d) ідентифікаційний номер партії;</li> <li>e) перелік усіх інгредієнтів у кінцевому концентраті і наступних розчинах;</li> <li>f) склад, зокрема концентрацію речовин у г/л для рідкого концентрату або масу кожного інгредієнта для порошку в контейнері;</li> <li>g) склад діалізного розчину, включаючи номінальну концентрацію кожного електроліту в міліеквівалентах на літр (мЕкв/л) або ммоль/л і концентрацію неелектролітів у діалізному розчині в г/л або ммоль/л; концентрація речовин у кінцевому діалізному розчині повинна бути вказана на етикетці кислотних концентратів;</li> <li>h) для систем з великою тарою, об'єм або маса концентрату(ів) для діалізу, а також кількість і якість води, які необхідно змішувати; якщо змішування автоматизовано, то вказівку слідувати інструкції виробника з експлуатації; для дозувальних систем - співвідношення концентрату для діалізу і води, які повинні бути змішані;</li> <li>i) торговельне найменування продукту, якщо може бути застосовано;</li> </ul>

1	2
<p>- що будь-яку невикористану порцію розчину слід утилізувати; - де це доречно, що натрію гідрокарбонат додається перед використанням.</p>	<p>           j) твердження, що стосується вимог до зберігання, обігу й транспортування. Наприклад, «зберігати за кімнатної температури або нижче»; «Не заморожувати»; і/або «короткочасний вплив гарячих умов (40 °С) не шкодить кислотомісному концентрату»;            k) будь-які особливі вимоги, які необхідні через специфіку продукту (наприклад, використання генераторів концентрату з певною системою доставки діалізного розчину);            l) попередження про те, що може виникнути ріст бактерій під час використання бікарбонатного концентрату (тільки гідрокарбонатного концентрату), і будь-які інші запобіжні заходи, які повинні бути прийняті в процесі змішування концентрату;            m) у разі необхідності, твердження про необхідність випробування кінцевого діалізного розчину за одним із наступних параметрів: провідність, рН, осмотичний тиск, концентрація іонів натрію або хлорид-іонів;            n) твердження, що для розведення концентрату в процесі виготовлення діалізного розчину необхідно використовувати воду якості ІСО, що відповідає вимогам ІСО 23500-3;            o) застереження від надмірного перемішування гідрокарбонатного концентрату;            p) твердження про будь-які особливі проблеми буферизації (включно з впливом зміни концентрації натрію і бікарбонату в діалізному розчині під час діалізу) на маркований склад кінцевого діалізного розчину, якщо необхідно.  <b>Додаткові вимоги до маркування рідких концентратів</b>            a) маркування рідкого концентрату може містити геометричні символи для диференціації різних співвідношень змішування. Якщо такі символи використовують, то числа, що представляють систему дозування, також повинні бути добре видні й розташовані в межах контуру геометричного символу. Етикетка повинна містити засоби, що дозволяють відрізнити кислотні концентрати від гідрокарбонатних. Якщо концентрат не містить ні іонів калію, ні іонів кальцію, це повинно бути чітко зазначено на етикетці. Якщо використовується колірне кодування, то для кислоти слід використовувати червоний колір, гідрокарбонату – синій, а для ацетату – білий.            b) об'єм заповнення контейнера;            c) номінальна провідність кінцевого діалізного розчину при змішуванні відповідно до інструкцій виробника або твердження про те, що ця інформація доступна у виробника.         </p>

Клінічні дані про безпеку і/або експлуатаційні характеристики МВ вивчають під час його використання за призначенням. Джерелом такої інформації є: клінічне дослідження відповідного виробу; клінічне або інші дослідження, що стосуються подібного виробу, для якого може бути підтверджена еквівалентність із цим виробом,

і результати яких опубліковані в науковій літературі; опубліковані та/або неопубліковані звіти про інший клінічний досвід, що стосується цього або подібного виробу, для якого може бути підтверджена еквівалентність із цим виробом [92].

### **1.5 Теоретичні основи екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві**

Стандарти Міжнародної організації зі стандартизації (ISO, серія 9000) орієнтують усі організації на застосування ризик-орієнтованого мислення для прийняття будь-яких управлінських рішень, які можуть впливати на відповідність товарів і послуг встановленим вимогам [103].

За Кузьминою А.В., *ризик* – імовірність певної негативної події, що може відбутись у певний час або за певних обставин по відношенню до деякого контингенту людей, країни, міста тощо. За Березіною С. Б., *ризики* – це явища чи події, ймовірне чи передбачене настання яких призведе чи може призвести до негативних наслідків. За Кордеро Г. А. і співавт. *ризик* – це вірогідність виникнення несприятливої ситуації або невдалий результат будь-якого процесу. Термін «ризик» не завжди, але зазвичай свідчить про щось негативне [103]. Для фармацевтичної галузі характерна наявність як зовнішніх (політичних, міжнародних, демографічних, фінансових, адміністративно-законодавчих), так і внутрішніх ризиків (соціальних, технічних, постачальницьких, інноваційних, виробничих, комерційних (у тому числі логістичних), управлінських, лізингових, екологічних і специфічних ризиків, пов'язаних з особливостями галузі [68, 103].

Оцінку ризиків можна використовувати для кількісної оцінки впливу довкілля на здоров'я населення; встановлення стандартів; поточного й запобіжного санітарного контролю; розроблення заходів для мінімізації ризиків. Це є корисним інструментом для прийняття рішень для зменшення ризиків [5, 9].

Керування ризиком є логічним продовженням оцінки ризику і спрямоване на обґрунтування найкращих у певній ситуації рішень із мінімізації або зведення до нуля

ризиків, а також динамічного контролю експозицій ризиків, оцінювання ефективності й коригування заходів, направлених на мінімізацію ризиків [5, 9, 51].

Управління ризиками є невід'ємним елементом системи якості фармацевтичних підприємств, включно з безпекою у виробництві [103]. Розвиток фармацевтичної промисловості й медичне застосування будь-якого ЛЗ пов'язані з певними ризиками для навколишнього середовища і населення, у першу чергу працівників фармацевтичних підприємств і медичних установ, а також пацієнтів [11, 103, 188]. Сагайдак-Нікітюк та інші вчені визначають екологічний ризик як загрозу (можливість) несприятливих змін навколишнього природного середовища під впливом соціально-економічної діяльності підприємств, а також загрозу втрати ресурсів, зниження доходів чи збільшення витрат суб'єктів діяльності через його екодеструктивний вплив. На відміну від інших галузей економіки для фармацевтичної галузі наявність екологічних ризиків пов'язана з особливими властивостями ЛЗ: умови й терміни транспортування і зберігання, велика ймовірність псування й пошкодження в процесі транспортування, вантажопереробки й зберігання вантажів, відносно низькі показники гострої токсичності, тощо. Внаслідок цього виникають такі проблемні питання як необхідність знищення утворених фармацевтичних відходів різного класу небезпеки. Наслідком екологічного ризику є негативний характер, у зв'язку з чим, управління ризиками спрямоване на запобігання та зменшення шкоди навколишньому середовищу [68, 99].

Екологічна небезпека фармацевтичної продукції полягає в неконтрольованому потраплянні її в довкілля, відсутності технологій очистки стічних вод від її залишків, негативному впливові на природні компоненти навіть у низьких концентраціях, непрогнозованості наслідків для живих організмів [119, 188].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я до фармацевтичних відходів відносяться ЛЗ, що не відповідають вимогам якості або медичним стандартам. Але автори Вовк О. О. і Бойченко М. С. (2017) наводять більш конкретне визначення: фармацевтичні відходи – це відходи лікувально-профілактичних закладів у формі матеріалів, речовин, виробів, які втратили частково чи повністю свої первинні

споживчі властивості під час здійснення медичних маніпуляцій, виконуваних у процесі лікування або обстеження людей у медичних закладах, а також відходи аптек, фармацевтичних виробництв [11, 103].

На сьогодні в Україні рівень екологічної безпеки під час виробництва й використання фармацевтичної продукції є незадовільним і вимагає вирішення [11]. Оскільки на кожному етапі життєвого циклу фармацевтичної продукції існують реальні і потенційні екологічні ризики, пов'язані з відходами, актуальними є дослідження з планування, мінімізації, поводження, зберігання, транспортування й перероблення, відходів виробництва концентратів для ГД. До екологічних ризиків можна віднести і знищення зразків ЛЗ, які зберігаються від кожної серії протягом терміну зберігання ЛЗ. Водночас ці ризики можна віднести до специфічних ризиків фармацевтичної промисловості. Таким чином, одним із завдань дисертаційної роботи було визначити головні екологічні ризики у виробництві концентратів для ГД, які пов'язані з відходами, для зменшення навантаження на навколишнє середовище, оскільки ми припускаємо, що неконтрольоване потрапляння рідких кислотних концентратів для ГД у стічні води може призводити до їх надмірної мінералізації.

## Висновки до розділу 1

1. Узагальнено сучасні фахові повідомлення про основні етіологічні чинники, патогенез і класифікацію ХХН. Виокремлено специфіку діалітичних методів НЗТ, зокрема принцип дії і завдання ГД. З'ясовано, що на ефективність НЗТ впливають: різновид, тривалість і періодичність діалізу, а також склад діалітичного розчину.

2. Окреслено основні історичні етапи розвитку ГД. Виявлено, що дослідники ставили перед собою за мету не лише видалення уремічних продуктів обміну і надлишку електролітів, але також і поповнення вмісту буферних компонентів крові для відновлення кислотно-основного балансу організму, тобто розвиток ГД відбувався практично одночасно за трьома напрямками: розробка й удосконалення судинних доступів, апаратного забезпечення і опрацювання складів розчинів для ГД.

3. Простежено закономірності між складом діалізних розчинів і наявністю певного патологічного стану у конкретного пацієнта. Підтверджено, що основне призначення діалізних розчинів – це нормалізація електролітного складу й кислотно-основного балансу крові. Це досягають через підбір певної концентрації іонів натрію, калію, кальцію, магнію, включення до складу глюкози, а також вибором виду й концентрації активних речовин із буферними властивостями.

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

Результати досліджень розділу 1 викладено в таких публікаціях:

1. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47.
2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис/Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.
3. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу та гемодіалізу. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Вінниця, 9–10 листопада 2015 р. Вінниця: Нілан-ЛТД, 2015. С. 106–109.*

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Основні методологічні засади й етапи розроблення кислотних концентратів для гемодіалізу

Методологія розробки рідких кислотних концентратів для ГД складається з таких етапів досліджень: інформаційно-пошукового, технологічного, аналітичного й біологічного. Блоки закінчуються отриманням проміжного або кінцевого результату досліджень. Отримання проміжного результату ставить завдання для виконання наступного етапу досліджень. Кожний етап складається з кількох підетапів [105].

Перший етап є інформаційно-пошуковий, який охоплює декілька підетапів: аналіз даних літератури, вивчення складу зареєстрованих концентратів (аналіз конкурентного середовища, вибір активних речовин), опрацювання нормативно-технічних документів, які регламентують склад, технологію і стандартизацію концентратів. Головним завданням першого етапу дослідження є виявлення сучасних пріоритетних підходів до розробки концентратів для ГД, включно з їх стандартизацією.

Технологічний блок досліджень має такі основні складові: вибір і обґрунтування кількісного складу активних речовин у взаємозв'язку з електролітними порушеннями складу плазми конкретної категорії гемодіалізних пацієнтів; характеристика якості активних речовин; обґрунтування і опрацювання оптимальної технології кислотних концентратів; підбір пакувальних матеріалів; розробку технологічної схеми виробництва із зазначенням класів чистоти й технологічного контролю, опрацювання технологічної документації на концентрати для ГД (виробничої рецептури й технологічної інструкції).

Аналітичний етап охоплює розробку методик контролю якості для технологічного процесу й готового продукту, валідацію цих методик.

Схему досліджень наведено на рис. 2.1.

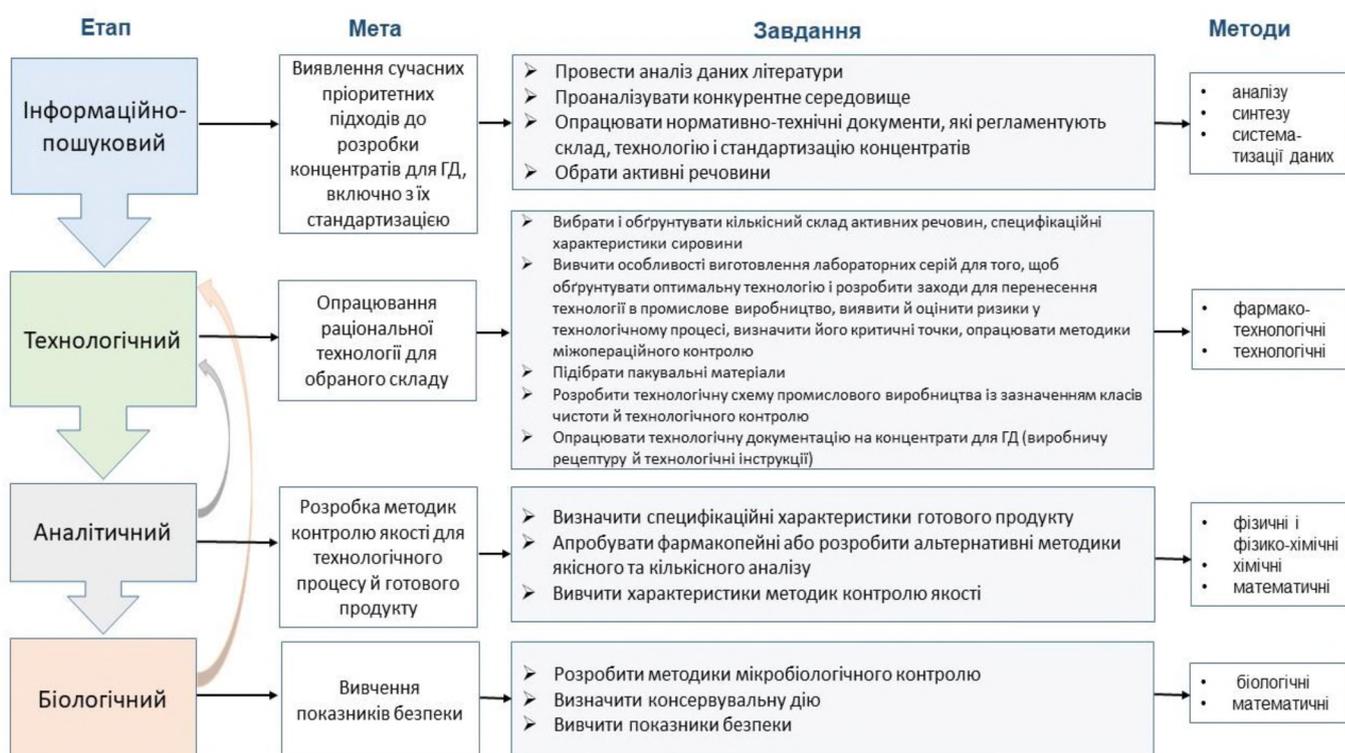


Рис. 2.1 Методологія створення концентратів для ГД

Доклінічне вивчення є складовою біологічного етапу досліджень. Зазвичай воно проводиться після фармацевтичної розробки й передбачає дослідження на тваринах і культурах клітин або використання альтернативних методик.

Під час вибору активних речовин особливої у уваги слід надати їх характеристикам, оскільки шлях введення гемодіалітичних розчинів ставить додаткові вимоги до якості АФІ для виробництва концентратів для ГД.

Для виготовлення рідких концентрованих розчинів для ГД запропонованих складів використовували АФІ фармакопейної якості: натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, глюкози моногідрат, натрію ацетат, оцтову кислоту льодяну й лимонної кислоти моногідрат.

Натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, натрію ацетату тригідрат і лимонну кислоту моногідрат додатково контролюють передусім за вмістом алюмінію, зважаючи на ризик алюмінієвої інтоксикації через значні об'єми застосування діалітичних розчинів протягом одного сеансу ГД і загалом життя діалітичного пацієнта з ХХН V стадії [6, 23, 27, 38, 108, 146].

Згідно з ДФУ 2.0 для солей натрію є додаткове випробування на вміст іонів калію, а для калію – на вміст іонів натрію. Ці активні субстанції повинні мати належне маркування (табл. 2.1) [23, 108].

Таблиця 2.1

**Додаткові вимоги до випробувань і маркування активних субстанцій для виробництва гемодіалізних концентратів**

АФІ	Нормативні документи	Додаткові вимоги до	
		активних речовин	маркування
Натрію хлорид	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 490)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,002\%$ ), іони калію ( $\leq 0,05\%$ )	Субстанція придатна для виробництва розчинів для ПД, ГД або ГФ
Кальцію хлорид гексагідрат	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 340)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,0001\%$ (1 ppm))	Субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу
Калію хлорид	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 331)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,00010\%$ ), іони натрію ( $\leq 0,1\%$ )	Субстанція придатна для виробництва розчинів для ГД
Магнію хлорид гексагідрат	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 423)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,0001\%$ )	Субстанція придатна для виробництва розчинів для ПД, ГД або ГФ
Лимонна кислота моногідрат	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 399)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,00002\%$ (0,2 ppm))	Субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу
Натрію ацетату тригідрат	ДФУ 2.0 (т. 2, с. 470)	Повинна витримувати випробування на алюміній ( $\leq 0,00002\%$ (0,2 ppm))	Субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу

*Натрію хлорид (Natrii chloridum), NaCl.* Кристалічний порошок білого кольору, безбарвні кристали або білі крупинки. Легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний в етанолі *P*. Молярна маса (М. м.) – 58,44 г/моль.

*Кальцію хлорид гексагідрат (Calcii chloridum hexahydricum), CaCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O.* Кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді *P*, розчинний в етанолі (96 %) *P*. М. м. – 219,1 г/моль.

*Калію хлорид (Kalii chloridum), KCl.* Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний в етанолі *P*. М. м. – 74,6 г/моль.

*Магнію хлорид гексагідрат (Magnesii chloridum hexahydricum), MgCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O.* Безбарвні кристали. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний в етанолі (96 %) *P*. М. м. – 203,3 г/моль.

*Натрію ацетату тригідрат (Natrii acetat trihydricum), C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>•3H<sub>2</sub>O.* Безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді *P*, розчинний в етанолі (96 %) *P*. М. м. – 136,1 г/моль.

*Глюкози моногідрат (Glucosum monohydricum), C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>•H<sub>2</sub>O.* Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко розчинна у воді *P*, помірно розчинна в етанолі (96 %) *P*. М. м. – 198,2 г/моль.

*Оцтова кислота льодяна (Acidum aceticum glaciale), C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.* Кристалічна маса або прозора, безбарвна, летка рідина. Змішується з водою, етанолом (96 %) *P* і метиленхлоридом. М. м. – 60,1 г/моль.

*Лимонна кислота моногідрат (Acidum citricum monohydricum), C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>•H<sub>2</sub>O.* Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, безбарвні кристали або гранули. Вивітрюється на повітрі. Дуже легко розчинна у воді *P*, легко розчинна в етанолі (96 %) *P*. М. м. – 210,1 г/моль.

## **2.2 Фізико-хімічні і фармако-технологічні дослідження концентратів для гемодіалізу**

Для оцінки якості концентратів для ГД під час експериментальних досліджень використовували сучасні методики фармако-технологічних, фізико-хімічних, біологічних досліджень. Статистичну обробку здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик і вимог ДФУ 2.0.

Кількісний вміст компонентів кислотних концентратів визначають за допомогою різних методів аналізу [27, 107, 109, 146], наведених у табл. 2.2

Таблиця 2.2

**Методи аналізу для визначення кількісного вмісту компонентів у концентратах  
для ГД**

Компо- нент	Методи аналізу відповідно до		Методи запропонованих альтернативних методик
	ЄФ	ISO 23500-4:2019	
Іони натрію	Атомно-емісійна спектрометрія (АЕС)	Полум'яно-фотометричний	Розрахунковий
Іони кальцію	ААС	Трилонометричний, ААС (пряма аспірація), АЕС з індуктивно- зв'язаною плазмою (пряма аспірація), іонна хроматографія	Трилонометричний, ААС
Іони магнію	ААС	ААС (пряма аспірація), АЕС з індуктивно-зв'язаною плазмою (пряма аспірація), іонна хроматографія	ААС, трилонометричний
Іони калію	ААС	ААС (пряма аспірація), полум'яно- фотометричний, АЕС з індуктивно-зв'язаною плазмою (пряма аспірація), іонна хроматографія	–
Хлорид- іони	Аргентометричний (метод Фольгарда з використанням двох титрантів)	Титриметричний з фіксацією точки кінця титрування потенціометрично, кондуктометрично або іонометрично; аргентометричний	Аргентометричний (метод Мора)
Ацетат- іони	Зворотне алкаліметричне титрування з фіксацією точки еквівалентності потенціометричним методом	Газова хроматографія, рідинна хроматографія, ензимний або потенціометричний	–
Оцтова кислота	–	–	Пряме алкаліметричне титрування з фіксацією точки еквівалентності потенціометричним методом або візуально за індикатором
Лимонна кислота	–	–	Пряме алкаліметричне титрування з фіксацією точки еквівалентності візуально за індикатором або потенціометрично
Глюкоза	Йодометричний	Поляриметричний, ензимний, рідинна хроматографія або хімічні методи	Прямий йодометричний (альтернативна методика)

Фізико-хімічні дослідження проводили у відділі контролю якості «Галичфарм» корпорації «Артеріум», ЗАТ «Інфузія» і ДП «Фарматрейд», кабінеті провізора-аналітика Навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також на кафедрі аналітичної і екологічної хімії Опольського університету (Республіка Польща) під час стажування (відповідний сертифікат наведено у додатку Б).

У роботі використовували наступні методи досліджень: хімічні реакції для ідентифікації компонентів; титриметричні методи: пряму аргентометрію для визначення кількісного вмісту хлорид-іонів, йодометрію – глюкози, комплексонометрію – суми іонів кальцію та магнію; метод ААС – для визначення концентрації іонів кальцію, кріометрію – для визначення осмоляльності, потенціометрію – для вимірювання рН розчинів і визначення точки еквівалентності під час титрування та інші методи, включно зі статистичною обробкою даних експерименту.

Для досліджень використовували такі прилади: титратор автоматичний «907 Titrand» («Metrohm», Швейцарія), рН-метри: «рН-150 М» (Білорусія), «Sartorius AG» (Німеччина), PHS-3E (LTD), осмометр «Osmomat 030» («Gonotec GmbH», Німеччина), пікнометр, бюретки I класу точності (об'єм бюретки 25,0 мл, ціна поділки 0,05 мл, точність вимірювання 0,03 мл; об'єм бюретки 10,0 мл, ціна поділки 0,02 мл, точність вимірювання 0,01 мл); магнітний перемішувач.

Під час виготовлення лабораторних серій концентрованих розчинів для ГД використовували 50% розчин кальцію хлориду, концентрацію якого перевіряли рефрактометрично відповідно до ДФУ (2.2.6) [21, 22].

*Рефрактометричний метод стандартизації 50% розчину кальцію хлориду*

Концентрацію розчину визначали за формулою:

$$C = (n - n_0)/F,$$

де  $n$  – показник заломлення розчину;  $n_0$  – показник заломлення розчинника;  $F$  – рефрактометричний фактор;  $C$  – концентрація розчину (%).

Вироблені концентрати контролювали за такими фізико-хімічними показниками: опис, прозорість, кольоровість, об'єм, що витягається, величина рН, ідентифікація й кількісний вміст іонів.

*Визначення прозорості.* Для визначення прозорості й ступеня каламутності рідин використовують однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном і внутрішнім діаметром 15 мм. 40-мм шар випробовуваної рідини порівнюють з 40-мм шаром еталона – водою Р. Рідини порівнюють у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок на чорному фоні. Випробовувану рідину вважають *прозорою*, якщо вона витримує порівняння з водою Р.

*Визначення ступеня забарвлення.* Для концентратів, що не вміщують глюкози, використовували фармакопейний метод І, а для глюкозовмісних – метод ІІ (ДФУ 2.0, 2.2.2)

*Метод І.* Використовували однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла із зовнішнім діаметром 12 мм. 2,0 мл концентрату порівнювали із 2,0 мл *води Р*. Забарвлення порівнювали у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально (перпендикулярно осі пробірок) на білому фоні. Розчин вважали *безбарвним*, якщо він витримує порівняння з водою Р.

*Метод ІІ.* Використовували однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла, які мають внутрішній діаметр 15–25 мм. 40-мм шар концентрату порівнювали із 40-мм шаром еталону Y<sub>7</sub>. Забарвлення порівнювали у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок на білому фоні.

*Ідентифікація іонів.* Якісний аналіз проводили відповідно до фармакопейних методик (ДФУ 2.0, 2.3.1, ЄФ).

– Калій (реакція b, ДФУ 2.3.1): 20 мл концентрату упарювали до 1 мл, додавали 1 мл оцтової кислоти *розведеної Р* і 1 мл свіжоприготовленого розчину 10 % натрію кобальтинітриту Р, відразу утворювався жовтий або оранжево-жовтий осад.

– Кальцій (реакція с, ДФУ 2.3.1, N): до 1 мл концентрату додавали 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату P; відразу утворювалась каламуть білого кольору, яка протягом кількох хвилин перетворювалась в білий осад (кальцій). Після додавання до 1 мл утвореної каламуті 1 мл оцтової кислоти розведеної або аміаку розчину P, каламутність зберігалась, осад не розчинявся. Після додавання до 1 мл утвореної каламуті 1 мл 1 M розчину хлористоводневої кислоти P утворювався прозорий розчин (осад кальцію оксалату розчиняється).

– Натрій (реакція с, ДФУ 2.3.1, N): 1 мл препарату давав характерну реакцію на натрій – жовте забарвлення полум'я.

– Магній (ЄФ): до 0,1 мл розчину титанового жовтого P, додавали 10 мл води P, 2 мл концентрату і 1 мл 1 M розчину натрію гідроксиду, утворюється рожеве забарвлення.

– Ацетат-іони у концентратах, які не містять глюкозу (реакція b, ЄФ): до 5 мл концентрату послідовно додавали 0,25 мл лантану нітрату розчину P, 0,1 мл 0,05 M розчину йоду і 0,05 мл аміаку розчину розведеного P2. Суміш обережно нагрівали до кипіння; протягом декількох хвилин утворювався синій осад або з'являлося синє забарвлення.

– Ацетат-іони у концентратах, які містять глюкозу: до 10 мл випробовуваного розчину додавали 2 мл хлористоводневої кислоти P у пробірку з пробкою і зігнутою трубкою, нагрівали і збирали кілька мілілітрів дистилляту; проводили реакцію b для визначення ацетат-іонів в дистилляті.

– Хлорид-іони (реакція а, ДФУ 2.3.1): 2 мл концентрату, підкислювали азотною кислотою розведеною P, додавали 0,4 мл срібла нітрату розчину P1, перемішували і відстоювали; утворювався білий сирнистий осад, який центрифугували і промивали трьома порціями води P по 1 мл кожна. Операцію проводили швидко в захищеному від яскравого світла місці. Осад суспендували у 2 мл води P і додавали 1,5 мл аміаку розчину P, осад швидко розчинявся; допускається наявність декількох крупних частинок, які розчиняються повільно.

– Цитрат-іони: 20 мл упарювали до 1 мл, додавали 0,1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду і 1 мл розчину 200 г/л кальцію хлориду *P*; розчин залишався прозорим; під час кип'ятіння утворювався білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті розведеної *P*.

– Глюкоза: до 1 мл концентрату додавали 10 мл мідно-цитратного розчину *P*. Утворений прозорий розчин синього кольору нагрівали до закипання, утворювався цегляно-червоний осад.

#### *Кількісне визначення хлорид-іонів*

У досліджуваних концентратах кількісний вміст хлорид-іонів визначали відповідно до розроблених альтернативних методик прямого аргентометричного методу [107]:

1. *Метод Мора (прямий аргентометричний метод за наявності індикатора – калію хромату)*: 5 мл концентрату поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину водою очищеною до мітки й перемішували (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносили у конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 5 мл води очищеної, 0,8 мл розчину калію хромату (індикатор) і титрували 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

2. *Потенціометричний метод* (на титраторі автоматичному): 5 мл концентрату поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину водою очищеною до мітки й перемішували (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносили у конічну колбу місткістю 250 мл, додавали 75 мл води очищеної і титрували 0,1 М розчином срібла нітрату, в кількості, яка на 15-25 % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точку кінця титрування розраховано програмним забезпеченням потенціометра.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг  $\text{Cl}^-$  (хлорид-іонів), яких в 1 мл концентрату повинно бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

Вміст хлорид-іонів ( $X_1$ ) в ммоль у 1 л концентрату для вищенаведених методик розраховували за наступною формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 100 \cdot 1000}{5 \cdot 5 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 400,$$

де:  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

5 – об'єм випробовуваного розчину для титрування;

5 – об'єм концентрату;

100 – розведення до 100 мл;

1000 – коефіцієнт перерахунку на 1000 мл концентрату.

Вміст хлорид-іонів, який в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту, розраховували за формулою:

$$X_1 = \frac{X}{X_2} \cdot 100 \%$$

$X_1$  – вміст хлорид-іонів, у % від заявленого вмісту;

$X_2$  – заявлений вміст хлорид-іонів, ммоль/л;

$X$  – фактичний вміст хлорид-іонів, ммоль/л.

*Кількісне визначення оцтової кислоти (потенціометричне і індикаторне титрування).*

Для визначення вмісту оцтової кислоти в концентратах для ГД запропоновано альтернативну методику прямого алкаліметричного титрування з фіксацією точки еквівалентності потенціометрично або візуально за індикатором (фенолфталеїном).

*Потенціометричне титрування (ДФУ 2.0, 2.2.20).* У підставку для титрування вносили 7 мл концентрату, додавали 13 мл води очищеної, перемішували і титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду. Для визначення зміни електрорушійної сили ( $\Delta E$ , mV) використовували рН-метр. Точне значення об'єму титранту у точці еквівалентності визначали за допомогою графіків залежності  $\Delta E/\Delta V$  від об'єму доданого титранту  $V$ . Методику було використано для визначення кількісного вмісту оцтової кислоти в лабораторних серіях 10814, 10416.

Для лабораторних серій 10418 і 20121 було запропоновано дещо модифіковану методику для титратора автоматичного.

*Потенціометричне титрування (ДФУ 2.0, 2.2.20).* У підставку для титрування вносять 10 мл концентрату, додають 10 мл води очищеної, перемішують і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду. Точку еквівалентності розраховує програмне забезпечення титратора автоматичного.

*Кислотно-основне титрування з індикаторною фіксацією точки еквівалентності.* У колбу для титрування вносять 10 мл концентрату, додають 0,1 мл розчину фенолфталеїну як індикатора і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до появи світлофіолетового забарвлення.

Вміст оцтової кислоти (Y) у концентраті у ммоль/л для вищенаведених методик розраховують за наступною формулою:

$$Y = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 0,1 \cdot 1000}{V_{пр}} = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 100}{V_{пр}}$$

де:  $V_{NaOH}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування концентрату, мл;

$K_{II}$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

$V_{пр}$  – об'єм концентрату для титрування, мл.

0,1 М розчин натрію гідроксиду стандартизували за розчином хлоридної кислоти відомої концентрації, використовуючи той самий індикатор (фенолфталеїн) або потенціометрично фіксували точку еквівалентності.

Вміст оцтової кислоти в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від номінального вмісту. Його розраховували за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \cdot 100 \%$$

$Y_1$  – вміст оцтової кислоти в концентраті у % від заявленого вмісту;

$Y_2$  – заявлений вміст оцтової кислоти, ммоль/л;

Y – фактичний вміст оцтової кислоти, ммоль/л.

#### *Кількісне визначення лимонної кислоти*

Для визначення кількісного вмісту лимонної кислоти в концентратах для ГД запропоновано методику прямого алкаліметричного титрування з фіксацією точки еквівалентності потенціометрично або візуально за індикатором.

*Кислотнo-основне титрування з індикаторною фіксацією точки еквівалентності.* У колбу для титрування місткістю 100 мл вносили 10 мл концентрату, додавали 0,1 мл розчину фенолфталеїну як індикатора і титрували до появи світлофіолетового забарвлення.

*Кислотнo-основне титрування з фіксацією точки еквівалентності потенціометрично.* У колбу для титрування вносили 10 мл концентрату і додавали 10 мл очищеної води. Проводили потенціометричне титрування (ДФУ 2.0, 2.2.20). Точку еквівалентності розраховує програмне забезпечення титратора автоматичного.

У двох випадках кількісний вміст лимонної кислоти (Y) у концентраті, у ммоль/л розраховували за наступною формулою.

$$Y = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 0,1 \cdot 1000}{V_{пр} \cdot 3} = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 100}{V_{пр} \cdot 3}$$

де:  $V_{NaOH}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування концентрату, мл;

$K_{II}$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

$V_{пр}$  – об'єм концентрату для титрування, мл.

0,1М розчин натрію гідроксиду стандартизували за розчином хлоридної кислоти відомої концентрації потенціометричним методом або за допомогою того самого індикатора.

Вміст лимонної кислоти в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту. Вміст розраховували за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \cdot 100 \%$$

$Y_1$  – вміст лимонної кислоти, у % від заявленого вмісту;

$Y_2$  – заявлений вміст лимонної кислоти, ммоль/л;

$Y$  – фактичний вміст лимонної кислоти, ммоль/л.

*Кількісне визначення суми іонів кальцію і магнію комплексонометричним методом.*

10 мл концентрату поміщали у конічну колбу місткістю 250 мл, додавали 65 мл води очищеної, 25 мл *аміачного буферного розчину Р* (рН=10), 50 мг індикаторної

суміші еріохром чорного (індикатора) і титрували 0,05 М розчином динатрію едетату до переходу забарвлення від рожево-фіолетового до фіолетово-синього.

Паралельно проводили контрольний дослід, беручи на титрування 65 мл води очищеної, 25 мл аміачного буферного розчину Р (рН=10) і 50 мг індикаторної суміші еріохром чорного.

Різниця об'ємів титрованого розчину, які витрачені на титрування проби і контрольного дослід, повинна бути в межах від 11,64 мл до 12,86 мл за вмісту іонів кальцію і магнію в розчині (43,75 ммоль/л  $\pm$  5 %) і (17,5 ммоль/л  $\pm$  5 %) відповідно або від 13,3 мл до 14,7 мл за вмісту іонів кальцію і магнію (52,5 ммоль/л  $\pm$  5 %) і (17,5 ммоль/л  $\pm$  5 %) відповідно.

#### *Кількісний вміст іонів кальцію*

Кількісний вміст іонів кальцію, який повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту, визначали методом ААС (ДФУ, 2.2.23, метод І).

Досліджуваний розчин – препарат розводили до концентрації іонів кальцію, яка придатна для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готували, використовуючи основний розчин кальцію (1,00 мг/см<sup>3</sup> Са). Вимірювали абсорбцію розчинів за довжини хвилі 422,7 нм, використовуючи лампу як джерело радіації повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

*Компенсаційний розчин:* розчин компонентів, які є у складі досліджуваного розчину для визначення іонів кальцію.

Приготування компенсаційного розчину. 1 мл розчину плацебо переносили у мірну колбу місткістю 1000 мл і доводили водою для ін'єкцій до мітки.

Склад розчину плацебо:

натрію хлориду – 21,068 г;

калію хлориду – 0,522 г;

магнію хлориду гексагідрату – 0,356 г;

оцтової кислоти – 0,631;

води для ін'єкцій до 100 мл.

*Приготування калібрувальних розчинів:*

Стандартний розчин (СР) Са 100 мкг/мл – 5,0 мл стандартного розчину Са 1000 мкг/мл переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять водою до мітки.

СР необхідної концентрації готували наступним чином: певний об'єм розчину СР Са 100 мкг/мл переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1, доводять компенсційним розчином до мітки і перемішували. Компоненти для приготування калібрувальних розчинів представлено в табл. 2.3

*Таблиця 2.3*

**Приготування калібрувальних розчинів для кількісного визначення іонів кальцію**

№ СР	Концентрація СР Са, який необхідно одержати, мкг/мл	Об'єм СР Са 100 мкг/мл, мл	Об'єм азотної кислоти 1:1, мл	Об'єм компенсційного розчину, мл
1	1,4	1,4	0,72	до 100
2	1,7	1,7		
3	2,0	2,0		
4	2,3	2,3		
5	2,6	2,6		

*Приготування досліджуваного розчину:* 1,0 мл концентрату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять водою для ін'єкцій до мітки і перемішують. 10 мл одержаного розчину переносять у колбу місткістю 100 мл, додають 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1 і доводять водою для ін'єкцій до мітки, перемішують.

Вміст іонів кальцію від заявленого вмісту (у %) розраховують за формулою:

$$X_{Ca,\%} = \frac{A_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{A_2 \cdot 40 \cdot 1 \cdot 10 \cdot x} = \frac{A_1 \cdot 5000}{A_2 \cdot x}$$

де  $A_1$  – значення аналітичного сигналу для випробовуваного розчину;

де  $A_2$  – значення аналітичного сигналу для калібрувального розчину з вмістом іонів кальцію 2,0 мг/л (2,0 мкг/мл);

1, 10 і 100 – відповідні розведення концентрату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок із мг/л у ммоль/л;

x – заявлений вміст іонів кальцію (ммоль/л).

*Кількісний вміст іонів магнію*

*Розрахунковий метод.* Вміст іонів магнію (X), у мг/л, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V - \frac{X_{Ca} \times 10}{2,004 \times 1000}) \times K_n \times 1,2155 \times 1000}{10} = \left( V - \frac{X_{Ca}}{200,4} \right) \times K_n \times 121,55$$

де V – об'єм 0,05 М розчину натрію едетату, витрачений на титрування суми іонів кальцію і магнію, в мл;

X<sub>Ca</sub> – вміст кальцію, у мг/л, знайдений методом ААС;

10 – об'єм концентрату, взятий на титрування згідно з методикою трилонометричного визначення суми йонів магнію і кальцію;

K<sub>n</sub> – коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 1,2155 мг магнію, якого в препараті має бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

*Кількісне визначення глюкози*

*Йодометричний метод (альтернативна методика).* 3,0 мл концентрату вносили у колбу місткістю 100 мл, додають 17 мл води, 25 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 20 мл 0,05 М розчину йоду. Колбу закривали пришліфованим корком і ставили на 10 хв у темне місце. Після цього до отриманого розчину додавали 3 мл розведеної сірчаної кислоти і титрували 0,1 М розчином натрію тіосульфату, додаючи в кінці титрування розчин крохмалю, до зникнення синього забарвлення.

Паралельно проводили контрольний дослід, беручи замість 3 мл концентрату 3 мл води очищеної.

Формула для розрахунку вмісту глюкози у г/л від заявленого вмісту:

$$Y = \frac{(V_{\text{контр}} - V) \times K \times 9,008}{3} = (V_{\text{контр}} - V) \times K \times 3,003$$

де V – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування випробуваного розчину, мл;

K<sub>n</sub> – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію тіосульфату;

$V_{\text{контр}}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування контрольного дослідження, мл;

3 – об'єм концентрату для титрування, мл.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 9,008 г глюкози безводної, якої в 1 л концентрату повинно бути від 33,25 до 36,75 г (від 95 % до 105 % від заявленого вмісту 35,0 г/л). Вміст у % від заявленого розраховували за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \cdot 100 \%$$

$Y_1$  – вміст глюкози в концентраті у % від заявленого вмісту;

$Y_2$  – заявлений вміст глюкози, г/л;

$Y$  – фактичний вміст глюкози, г/л.

#### *Визначення рН концентрованих розчинів*

Показник рН розчинів одразу після приготування та в різних часових проміжках протягом зберігання для вивчення стабільності вимірювали потенціометричним методом. Показник рН визначали за температури в інтервалі від 20 °С до 25 °С за ДФУ 2.0, 2.2.3 [22]. рН-метри калібрували за двома буферними розчинами зі значенням рН 1,68 і 4,01 за тих самих температурних умов.

#### *Визначення густини*

Відносну густину концентрату, розведеного у 33,3 рази водою очищеною, визначали згідно з методикою ДФУ 2.0, 2.2.5 за допомогою пікнометра [22, 107].

#### *Визначення осмоляльності розчинів*

Фактичну осмоляльність концентратів для ГД визначали на приладі «Osmomat», попередньо прокаліброваному за допомогою води й стандартних розчинів зі значенням осмоляльності 300 і 850 мосмоль/кг.

Для визначення осмоляльності розводили концентрат у 33,3 рази: у мірну колбу місткістю 100 мл вносили 3 мл концентрату, доводили водою до мітки і ретельно перемішували. Вимірювали осмоляльність кожного розчину 3–4 рази [107],

попередньо розрахувавши межі прийнятності для показника «Осмолярність» («Осмоляльність») ( $\pm 5\%$  від номінального значення).

## **2.3 Мікробіологічні дослідження**

Біологічні дослідження проведено на базі кафедри фармацевтичної мікробіології Люблінського медичного університету (м. Люблін, Польща) під час стажування (відповідний сертифікат наведено у додатку Б), АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», департаменту мікробіологічних досліджень ТОВ «Науковий центр розробок і впроваджень» (м. Харків), лабораторії санітарної токсикології Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### **2.3.1 Визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації**

*Перевірка придатності методики для виявлення мікроорганізмів за наявності випробовуваного зразка.*

*Підготовка зразка.* 10 мл концентрату поміщали у стерильний мірний посуд, доводили об'єм до 100 мл фосфатним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), ретельно перемішували до повного розчинення й однорідного розподілу (зразок 1). Аналогічно готували зразок 2.

Підготовку тест-організмів здійснювали відповідно до методики, наведеної в ДФУ 2.0, п. 2.6.12, підпункту 4-2.

*Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС).* Перед початком фільтрації досліджуваного зразка мембранний фільтр (розмір пор 0,45 мкм) змочували 20–30 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду. Після цього крізь мембранний фільтр пропускали 10 мл зразка 1 і вносили монокультуру підготовленого тест-мікроорганізму у кількості 100 КУО. Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC10231, *Aspergillus brasiliensis* ATTC 16404. Усі дослідження проводили у двох повторах. Після фільтрації

мембранні фільтри поміщали на поверхню соєво-казеїнового агару. Посіви інкубували за температури  $33\pm 1^\circ\text{C}$  протягом трьох діб.

*Визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів (ТУМС).* Перед початком фільтрації досліджуваного зразка мембранний фільтр (розмір пор  $0,45\ \mu\text{м}$ ) змочували 20–30 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду. Після цього крізь мембранний фільтр пропускали 10 мл зразка 2 і вносили монокультуру підготовленого тест-мікроорганізму в кількості 100 КУО. Як тест-мікроорганізми використовували *Candida albicans ATCC10231*, *Aspergillus brasiliensis ATTC 16404*. Усі дослідження проводили у двох повторях. Після фільтрації мембранні фільтри поміщали на поверхню сабуро-декстрозного агару. Посіви інкубували за температури  $23\pm 1^\circ\text{C}$  протягом п'яти діб.

*Позитивний контрольний дослід.* Культуру контролювали з повторенням усіх процедур, окрім внесення досліджуваного зразка. Замість нього використовували 10 мл фосфатного буферного розчину з стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду і пептоном (рН 7,0).

*Негативний контрольний дослід* проводили для контролю умов випробування, використовуючи розчинник (воду для ін'єкцій) замість випробуваного зразка. Ріст мікроорганізмів має бути відсутнім.

*Облік результатів досліджень* проводили після інкубації щодня протягом 3 днів для бактерій та 5 днів для грибів. Отримані результати вважали дійсними, якщо внесена кількість клітин мікроорганізмів знаходилася в межах від 10 до 100 КУО на об'єм зразка.

Випробування на мікробіологічну чистоту проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.12, 2.6.13.

*Підготовка зразка.* 10 мл концентрату поміщали у стерильний мірний посуд, доводили об'єм до 100 мл фосфатним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), ретельно перемішують до повного розчинення й однорідного розподілу.

*Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)* проводили методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи відкритого типу та мембранних фільтрів типу HAWG 047 S6 («Millipore» Merck) з діаметром пор близько 0,45 мкм.

Через мембранний фільтр пропускали 50 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), після чого пропускали 10 мл підготовленого зразка. Відмивали мембранний фільтр 1 порцією 100 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Після закінчення фільтрації мембранний фільтр поміщали на поверхню соєво-казеїнового агару в чашці Петрі.

*Визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів (ТУМС)* проводили методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи відкритого типу та мембранних фільтрів типу HAWG 047 S6 («Millipore» Merck) із діаметром пор близько 0,45 мкм.

Через мембранний фільтр пропускали 50 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), після чого пропускали 10 мл підготовленого зразка. Відмивали мембранний фільтр 1 порцією 100 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Після закінчення фільтрації мембранний фільтр поміщали на поверхню Сабуро-декстрозного агару в чашці Петрі.

Інкубацію, облік та інтерпретацію результатів проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.12.

### **2.3.2 Визначення мікробіологічної чистоти методом глибинного посіву**

*Випробування на мікробіологічну чистоту* проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0 (2.6.12, 2.6.13) відповідно до розробленої методики:

*Підготовка зразка.* 10 мл концентрату поміщали в стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), ретельно перемішували.

*Визначення числа мікроорганізмів (ДФУ 2.0, 2.6.12).* Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл підготовленого зразка висівали

глибинним методом на кожному з двох чашок Петрі з соєво-казеїновим агаром. Для визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) по 1 мл підготовленого зразка висівали глибинним методом на кожному з двох чашок Петрі з Сабуро-декстрозним агаром.

З метою підтвердження того, що методика випробування мікробіологічної чистоти відповідає критеріям придатності ДФУ 2.0. (2.6.12), проводили перевірку її придатності.

*Перевірка придатності методики визначення числа мікроорганізмів.*

*Підготовка інокуляту.* Під час перевірки придатності методики визначення ТАМС для кожного з тест-мікроорганізмів *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 10231 та *A. brasiliensis* ATCC 16404 готували вихідну суспензію монокультури. Для приготування вихідних суспензій тест-штамів бактерій бульйонні культури розводили стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0) до отримання суспензії з необхідним числом КУО тест-мікроорганізму в 1 мл. Для приготування вихідної суспензії тест-мікроорганізму *C. albicans* культуру змивали з поверхні Сабуро-декстрозного агару за допомогою буферного розчину з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0 та розводили тим же розчинником до отримання суспензії з необхідним числом КУО тест-мікроорганізму в 1 мл. Вихідні суспензії кожного мікроорганізму використовували як інокулят. Для перевірки придатності методики готували інокуляти, які містили від  $10^3$  КУО/мл до  $10^4$  КУО/мл.

Для перевірки придатності методики визначення ТУМС для кожного з тест-мікроорганізмів *C. albicans* ATCC 10231 та *A. brasiliensis* ATCC 16404 готували вихідну суспензію монокультури, як описано вище. Для приготування вихідної суспензії тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* культуру змивали з поверхні Сабуро-декстрозного агару за допомогою буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, який містив 0,05 % полісорбату-80, та розводили за допомогою буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Вихідні суспензії використовували

як інокулят. Для перевірки придатності методики готували інокулят, який містить від  $10^3$  КУО/мл до  $10^4$  КУО/мл.

*Перевірка придатності методики визначення ТАМС.* Випробований зразок готували відповідно до методики, яку перевіряли, використовуючи стерильний буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0).

Від підготовленого зразка відбирали 5 окремих порцій по 10 мл кожна. Кожну порцію інокулювали монокультурою одного з тест-мікроорганізмів *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. brasiliensis*, для чого до 10 мл зразка додавали 0,1 мл інокуляту, який містив від  $10^3$  КУО/мл до  $10^4$  КУО/мл (дослід з перевірки придатності методики).

У позитивному контрольному досліді (контроль росту тест-мікроорганізму у відсутності випробовуваного зразка) 0,1 мл інокуляту того ж мікроорганізму додавали до 10 мл стерильного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0).

По 1 мл від кожного інокульованого зразка (дослідного та контрольного) висівали глибинним методом на 2 чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром.

*Негативні контрольні досліді.*

*Контроль чистоти живильних середовищ.* В кожному з двох стерильних чашок Петрі вносили розплавлений та охолоджений до температури близько 45 °С соєво-казеїновий агар. Рівномірно розподіляли по поверхні дна чашки Петрі та давали середовищу застигнути.

*Контроль чистоти розріджувачів.* По 1 мл буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 висівали глибинним методом на 2 чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром.

*Перевірка придатності методики визначення ТУМС.* Випробований зразок готували відповідно до методики, яку перевіряли, використовуючи стерильний буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0).

Від підготовленого зразка відбирали 2 окремих порції по 10 мл кожна. Кожну порцію інокулювали монокультурою одного з тест-мікроорганізмів *C. albicans*,

*A. brasiliensis*: до 10 мл зразка додавали 0,1 мл інокуляту, який містив від  $10^3$  КУО/мл до  $10^4$  КУО/мл (дослід з перевірки придатності методики).

У позитивному контрольному досліді 0,1 мл інокуляту того ж мікроорганізму додавали до 10 мл стерильного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0.

По 1 мл від кожного інокульованого зразка (дослідного та контрольного) висівали глибинним методом на 2 чашки Петрі з Сабуро-декстрозним агаром.

*Негативні контрольні досліді.*

*Контроль чистоти живильних середовищ.* В кожному з двох стерильних чашок Петрі вносили розплавлений та охолоджений до температури близько  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  Сабуро-декстрозний агар. Рівномірно розподіляли по поверхні дна чашки Петрі та давали середовищу застигнути.

*Контроль чистоти розріджувачів.* По 1 мл буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 висівали глибинним методом на 2 чашки Петрі з Сабуро-декстрозним агаром.

*Інкубація посівів, облік та інтерпретація результатів.* Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубували за температури від  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Інкубацію посівів, які містили тест-штами бактерій, здійснювали протягом 3 діб, посівів, які містили тест-штами грибів – протягом 5 діб, посівів в негативних контрольних дослідіх – протягом 5 діб. Посіви на Сабуро-декстрозному агарі інкубували за температури від  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 5 діб.

По закінченні періоду інкубації підраховували число колоній кожного з тест-мікроорганізмів на чашках Петрі, знаходили середнє арифметичне значення числа колоній на кожних двох паралельних чашках.

Під час перевірки придатності методики для кожного тест-мікроорганізму розраховували відношення середнього арифметичного значення числа колоній на чашках у відсутності випробовуваного зразка (позитивний контрольний дослід) та у присутності випробовуваного зразка (дослід з перевірки придатності методики). Методику вважали придатною, якщо для кожного з тест-мікроорганізмів середнє

арифметичне значення числа колоній на чашках Петрі, яке було отримане у присутності досліджуваного зразка та у відсутності досліджуваного зразка, відрізнялося не більше ніж в 2 рази.

### 2.3.3 Визначення консервувальної дії

Під час проведення випробувань використовували живильні середовища у відповідності до вимог статі 5.1.4 ДФУ 2.3 та статей 2.6.12, 2.6.13 ДФУ 2.0 [20, 22]. Живильні середовища готували із сухих живильних середовищ або з окремих інгредієнтів. Кожна партія приготованого середовища проходила контроль чистоти і ростових властивостей. Для підготовки робочих культур тест-штамів бактерій і визначення загального числа бактерій використовували соєво-казеїновий агар, для підготовки робочих культур тест-штамів грибів і визначення загального числа грибів – сауро-декстрозний агар.

Для приготування зразка під час визначення загального числа життєздатних бактерій і грибів через встановлені проміжки часу після інокуляції як розріджувач використовували буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0.

Для проведення досліджень було використано тест-мікроорганізми у відповідності до вимог ДФУ 2.3 (5.1.3) [20]. Використовували тест-мікроорганізми отримані з Української колекції мікроорганізмів (УКМ) Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного (м. Київ, Україна).

Тест-мікроорганізми, які було використано під час вивчення ефективності антимікробної консервувальної дії: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 *Candida albicans* ATCC 10231 *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

В день випробування готували вихідну суспензію кожного тест-мікроорганізму – інокулят, який містив близько  $10^8$  КУО/мл. Для приготування інокуляту використовували класичний метод візуального порівняння каламутності бактеріальної суспензії зі стандартом «каламутності». Використовували стандарт «каламутності» на 10 одиниць, враховуючи індивідуальні особливості суспензії, які

характерні для кожного з тест-мікроорганізмів. Для визначення точного числа КУО в інокуляті і вихідного числа мікроорганізмів під час проведення випробування готували серійні десятикратні розведення інокуляту у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та проводили висівання від кожного з підхожих розведень на дві чашки Петрі з відповідним живильним середовищем. Розведення підбирали таким чином, щоб забезпечити на чашках Петрі число колоній тест-мікроорганізму в інтервалі від 10 до 1000. Число КУО в 1 мл інокуляту та вихідне число мікроорганізмів визначали, виходячи з середнього числа КУО на двох чашках з відповідним розведенням інокуляту.

Для перевірки придатності методики визначення числа тест-мікроорганізмів в інокульованих зразках для кожного з тест-мікроорганізмів готували робочу суспензію монокультури, яка містила близько 100 КУО/мл. Для підготовки суспензії використовували метод десятикратних серійних розведень в буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0. Точне число КУО кожного із тест-мікроорганізмів в робочих суспензіях визначали методом висівання на чашки Петрі з відповідним густим живильним середовищем.

Вивчення консервувальної дії проводили у відповідності до вимог ДФУ 2.3. (5.1.3) [20] методом, описаним нижче. У скляний флакон, укупорений гумовою пробкою (первинне пакування), за допомогою стерильного шприца вносили інокулят, який містить близько  $10^8$  КУО/мл монокультури одного з тест-мікроорганізмів з розрахунку 0,1 мл інокуляту на 10 мл зразка. Таким чином, мікробне навантаження складало  $10^5$ – $10^6$  КУО в 1 мл досліджуваного зразка. Інокульовані зразки ретельно перемішували для забезпечення рівномірного розподілення мікроорганізмів. Кожний з чотирьох контейнерів з досліджуваними зразком інокульовали суспензією монокультури одного з тест-мікроорганізмів. Інокульовані зразки зберігали за температури від 20 °С до 25 °С протягом 28 діб в захищеному від світла місці.

Від випробуваних зразків за допомогою стерильного шприца відбирали проби через 6 годин, 24 години, 2, 7, 14 і 28 діб, та робили висівання на густі живильні середовища для визначення числа життєздатних клітин бактерій і грибів в 1 мл

досліджуваного зразка.

Під час визначення числа життєздатних клітин в інокульованих зразках для кожного з тест-мікроорганізмів використовували індивідуальну методику, яка дозволяє ефективно нейтралізувати антимікробну дію зразка у відношенні даного тест-мікроорганізму.

Критерієм оцінювання ефективності антимікробної консервувальної дії є зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів у інокульованих відповідними тест-штамами бактерій і грибів зразках за визначені періоди часу після інокуляції.

При оцінюванні результатів випробування використовували критерії оцінки антимікробної активності у вигляді логарифма зменшення числа життєздатних мікроорганізмів по відношенню до визначеного вихідного числа мікроорганізмів, що наведені в ДФУ 2.3 для ЛЗ для парентерального застосування (табл. 2.4) [20].

Таблиця 2.4

### Критерії оцінки консервувальної дії

Критерій		Lg зменшення				
		6 год	24 год	7 Діб	14 діб	28 діб
Бактерії	A	2	3	—	—	НВ
	B	—	1	3	—	НЗ
Гриби	A	—	—	2	—	НЗ
	B	—	—	—	1	НЗ

Примітка. НВ — мікроорганізми не виявляються. НЗ — не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

## 2.4 Альтернативні методи доклінічного дослідження

### Методика визначення подразнювальної дії

Тест-об'єктом є ХАО 9-денних курячих ембріонів. Використовували свіжі курячі яйця (до семи днів) масою від 50 до 60 г курей з інкубаторів птахофабрик. З метою відбракування нежиттєздатних і дефектних яєць перед використанням їх перевіряли на овоскопі.

Яйця витримували тупим кінцем догори в інкубаторі з обертовим лотком. Інкубували за температури  $38,3 \pm 0,2$  °C і відносній вологості  $58 \pm 2\%$ , якщо у приладі

не передбачена циркуляція повітря або за температури  $37,8 \pm 0,3$  °C і відносній вологості  $58 \pm 2\%$  в інкубаторі з примусовою циркуляцією повітря. У разі відсутності обертового лотка у певної моделі інкубатора яйця перевертали вручну п'ять разів на добу.

*Негативний контроль* стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду включали у кожен експеримент, щоб забезпечити базовий рівень для оцінки результатів тесту.

*Позитивний контроль* повинен бути наявним в схемі кожного експерименту. Це дозволяє відстежувати відповідні зміни на ХАО, що індукуються загальноновизнаним подразником. Як позитивний контроль використовували 1 % розчин натрію додецилсульфату.

*Підготовка курячого ембріона.* Перед початком експерименту підставка для яйця, а також всі використовувані речовини нагрівали до температури інкубації в термостаті. Використовували не менше трьох яєць на групу (негативний і позитивний контролю, досліджуваний зразок). При великій розбіжності отриманих результатів кількість ембріонів для тестування можливо збільшувати до 10.

На овоскопі визначали повітряну камеру яйця, позначали маркером та обережно вирізали позначену ділянку, щоб не пошкодити внутрішню мембрану.

Внутрішню мембрану змочували стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду. Яйце поміщали в інкубатор максимально на 30 хв для зняття травматичного шоку. Якщо відбувалося пошкодження ХАО або виникали кровотечі, то яйце відбраковували. Пінцетом обережно видаляли внутрішню мембрану, переконавшись, що внутрішня оболонка не пошкоджена. Для нанесення зразків використовували одноразову піпетку.

*Підготовка зразка.* У стерильну ємкість вносили 1 мл концентрату, послідовно додавали 32,8 мл води для ін'єкцій і 1,2 мл 8,4 % розчину натрію гідрокарбонату, ретельно перемішували. Наносили 0,3 мл зразка безпосередньо на поверхню ХАО.

За реакціями на ХАО спостерігали протягом 300 с за допомогою мікрокамери-ендоскопу. У процесі тестування спостерігали за наступними змінами ХАО: геморагії (кровотеча з судин); лізис судин (розпад кровоносних судин); коагуляція

(внутрішньо-і позасудинна денатурація білків). Появу кожного із зазначених вище ефектів відстежували у визначений момент часу і фотофіксували. Залежно від часу появи ефекту присвоювали відповідний бал (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

### Критерії оцінки результатів випробування (у балах)

Ефект	Бал		
	30 с	120 с	300 с
Лізис	5	3	1
Геморагії	7	5	3
Коагуляція	9	7	5

За результатами випробувань обраховували середній бал подразнювальної дії, який є критерієм класифікації подразнювальної активності випробовуваної речовини. У табл. 2.6 наведено співвідношення експериментально встановлених середніх числових значень подразнювального ефекту (індексу подразнення) й категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії.

Таблиця 2.6

### Класифікація подразнювальної дії за значенням індексу подразнення

Індекс подразнення	Оцінка подразнювальної дії
0-0,9	Не викликає подразнювальну дію
1-4,9	Слабка подразнювальна дія
5-8,9	Помірна подразнювальна дія
9-21	Виражена подразнювальна дія

Тест вважали прийнятним, якщо між негативним і позитивним контролем прослідковували зменшення проявів подразнення згідно з класифікацією: «не викликає подразнювальної дії» до «володіє вираженою подразнювальною дією» відповідно. За використання стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду як негативного контролю значення індексу подразнення становить 0,0; за використання 1 % розчину натрію додецилсульфату як позитивного контролю індекс подразнення коливається між 10 і 19.

### *Статистичний аналіз результатів дослідження*

Результати фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень опрацьовували відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0, Том 1, п. 5.3. з використанням прикладної комп'ютерної програми Microsoft Excel 10.0.

### Висновки до розділу 2

1. Запропоновано загальну методологію досліджень із розробки рідких кислотних концентратів для ГД. Охарактеризовано інформаційно-пошуковий, технологічний, аналітичний і біологічний етапи досліджень та визначено їх основні завдання.

2. Здійснено вибір методів досліджень на основі рекомендованих методів аналізу відповідно до чинних нормативних документів, наведено короткий опис активних речовин, які були використані під час розробки складу концентратів для ГД.

3. Опрацьовано методики експериментальних досліджень концентратів для ГД, а саме: фізичних, фізико-хімічних, хімічних і біологічних, які було внесено до проєкту МКЯ і використано під час розроблення технології концентратів у промислових умовах. Наведено фармакопейні й альтернативні аналітичні методики для оцінки якості лабораторних серій і контролю готової продукції.

### **Результати досліджень розділу 2 викладено в таких публікаціях:**

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.

2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.

3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.

## РОЗДІЛ 3

### МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ РІДКИХ КИСЛОТНИХ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

#### 3.1 Епідеміологія хронічної хвороби нирок і стан діалітичної терапії в Україні та світі

Глобальна епідеміологія термінальної стадії хвороби нирок відображає унікальні генетичні, екологічні, побутові й соціально-демографічні характеристики населення кожної країни [110, 163, 206]. З огляду на це, інформація про поширеність ХХН має важливе значення для розроблення політики охорони здоров'я щодо попередження й лікування ХХН і хворіб, які спричиняють ХХН. Виявлення ХХН дозволяє точніше планувати потребу в певних методах лікування, зокрема НЗТ, і розчинах для діалітичної терапії.

Поширеність ХХН швидко зростає у світі за останні три десятиліття [131, 140, 147, 149, 179, 180, 184]. ХХН чинить потужний виклик системам охорони здоров'я, пов'язаний зі значними витратами [147, 155, 180]. Розвинені країни витрачають 2–3 % річного бюджету охорони здоров'я, щоб забезпечити лікування хворих на термінальну стадію ХХН, хоча їх кількість становить лише 0,02–0,03 % від загальної кількості населення [167, 179, 180]. ХХН є причиною захворюваності населення, зниження якості життя пацієнтів і загалом їхньої смертності [121, 124, 154, 160, 177, 184, 185, 189].

Загалом ХХН складає значну частку хронічних неінфекційних захворювань і визнана як незалежний основний чинник ризику серцево-судинних захворювань [121, 128, 129, 155, 158, 163, 166, 168, 179, 216].

Серед головних причин, які спричиняють ХХН, є ЦД, АГ, ожиріння, старіння населення, нездорове харчування, а також інші відомі і невідомі причини [147, 157, 163, 189, 216].

ХХН, ЦД і серцево-судинні захворювання є основними регіональними й глобальними причинами смертності [150, 166]. У 2010 році було зафіксовано 55 %

смертей від високого артеріального тиску, спричиненого серцево-судинними захворюваннями, ХХН і ЦД у Центральній Азії, Східній Європі й Тропічній Африці (Африка на південь від Сахари). Смертність від ХХН і ЦД зросла вдвічі між 1990 і 2010 роками. Серцево-судинні захворювання також визнані однією з головних проблем охорони здоров'я та соціальної сфери у світі [150].

ХХН спричинила 1,2 млн смертей у 2017 р. Додатково 1,4 млн (від 1,2 до 1,6 млн) смертей від серцево-судинних захворювань були зумовлені порушенням функції нирок, що становило 7,6 % (6,5–8,8 %) смертності від серцево-судинних захворювань у 2017 році. Смертність від ХХН та серцево-судинних захворювань, пов'язаних із порушенням функції нирок, становила 4,6 % (від 4,3 % до 5,0 %) загальної смертності, займаючи 17-е місце серед головних причин смерті в 1990 році. ХХН посіла вже 12 місце серед причин смертності в 2017 році [127].

Унаслідок аналізу літературних джерел було виявлено, що поширеність ХХН залежить від країни, віку й статі пацієнтів, раси чи етнічної приналежності, наявності реєстру ХХН у країні, часу дослідження й методології, яку використовують для визначення ХХН, включаючи вибір біомаркера й формули розрахунку, а також від детермінант швидкості негломерулярної фільтрації на рівні біомаркерів, застосування коефіцієнтів походження пацієнта до рівнянь оцінки ШКФ тощо [121, 124, 131, 134, 141, 155, 158, 172, 216].

Дані різних авторів щодо поширеності ХХН у світі коливаються. За даними Duan і співавт. (2019), ХХН вражає більше 10 % населення світу [141]. За даними Carrero і співавт. (2018), поширеність 3–5 стадій ХХН коливається від 1,3 % до 15,7 % серед чоловіків і від 2,2 % до 11,7 % серед жінок залежно від країни [131]. Проте поширеність ХХН могла бути недооцінена, оскільки ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відноситься лише до III–V стадій ХХН і не бере до уваги альбумінурії [150].

У 2017 році у світі налічували 649,2–752,1 млн людей із ХХН. Таким чином, поширеність ХХН була оцінена як 9,1 %. Пацієнти з 1–2 стадіями ХХН становили 4,5–5,5 %, 3 стадією – 3,5–4,3 %, 4 стадією – 0,13–0,19 %, 5 стадією – 0,06–0,08 %, хворі на діалізі – 0,037–0,044 % і хворі з трансплантованою ниркою – 0,010–0,012 %

[127]. Стандартизована за віком поширеність становила від 8,8 % до 10,2 % для жінок і від 6,8 % до 7,9 % для чоловіків [160].

Азію вважають регіоном із найбільшою кількістю хворих із V стадією ХХН [180, 181]. Третина всіх хворих на ХХН у світі є мешканці Китаю та Індії. Серед інших країн із великою кількістю населення з ХХН є Бангладеш, Бразилія, Індонезія, Японія, Мексика, Нігерія, Пакистан, Російська Федерація, США і В'єтнам. У 2017 році в кожній із цих країн було понад 10 млн людей із ХХН [127]. Варто звернути увагу на те, що епідеміологія ХХН і V стадії ХХН у Південній Азії до 2012 року не була чітко відстежена, незважаючи на те, що цей регіон є одним із найбільших за розміром і густиною населення [167, 175].

Пакистан та Індія є найбільші за розміром і кількістю населення країни Південної Азії. Частка неінфекційних хронічних захворювань збільшилась за останні роки, вони стали причиною понад 40 % усіх смертей. До 2013 року поширеність і частота ХХН або V стадії ХХН були невідомі. Було визначено, що показник захворюваності на V стадію ХХН становив 152 пацієнта на мільйон в Індії та 100 – у Пакистані. ЦД є найпоширенішою причиною виникнення ХХН у цих країнах: 31,2 % і 27 % в Індії і Пакистані відповідно. Існує велика частка ХХН нез'ясованої етіології [166, 175].

Duan і співавт. (2020) показали, що загальна скоригована поширеність ХХН становила 16,8 % (15,8–17,8 %) серед міського населення в центральній частині Китаю в 2018 році, а пацієнти з I стадією ХХН становили 5,3–6,6 %, 2 стадією – 7,1–8,5 %, 3 стадією – 2,2–3,1 %, 4 стадією – 0,1–0,4 %, 5 стадією – 0,1–0,2 %. Крім того, серед міських пацієнтів, які мали поєднання АГ з ЦД, спостерігали найвищу поширеність зниженої ШКФ (4,0–10,5 %) і альбумінурії (48,6–61,1 %) порівняно з хворими на АГ чи ЦД [140]. Подібну ситуацію визначили і під час обстеження жителів сільських районів Китаю протягом 2015–2017 р.р. Поширеність ХХН становила 15,9–16,8 % (16,4 %). Однак розподіл між стадіями не був аналогічним до обстеження міського населення. Пацієнти з 1 стадією ХХН становили 10,6–11,4 %, 2 стадією – 2,9–3,3 %, 3 стадією – 1,1–1,4 %, 4 стадією – 0,3–0,5 %, 5 стадією –

0,3–0,5 % [141]. Отже, поширеність ХХН у Китаї в цих двох дослідженнях була вищою порівняно із середньою поширеністю у світі (9,1% у 2017 році) [127, 141].

Поширеність ХХН у європейських країнах коливається. Результати дослідження NATPOL 2011 продемонстрували, що поширеність ХХН у Польщі була 5,8 % (95 % довірчий інтервал, 4,6–7,2 %). ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і альбумінурія були виявлені у 1,9 % (1,5–2,5 %) і 4,5 % (3,4–5,9 %) відповідно дослідженої популяції. АГ і ЦД частіше діагностували у пацієнтів із ХХН порівняно з тими, у кого не було ХХН (67,8 % проти 29,0 % і 18,5 % проти 4,5 % відповідно [216]. Ще один звіт подав поширеність ХХН 11,6 % у Польщі в 2011 році [125].

У дослідженні, проведеному в 2007–2011 р.р. (дослідження PolSenior), було встановлено, що ХХН вразила майже третину польського населення похилого віку. У цьому дослідженні літніх людей розділили на шість вікових груп: 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85–89, 90 років і вище. Дослідження PolSenior підтвердило думку, що поширеність ХХН зростає зі старінням населення [134]. ЦД, АГ і вік були основними причинами ХХН у Польщі [110, 179, 216].

Скоригована поширеність ХХН стадій 1–5 становила від 3,30 % до 3,33 % у Норвегії, 9,0–10,6 % в Іспанії, 16,5–18,1 % у Німеччині і 4,8 % у Нідерландах (у віці 20–74 років) [129]. На думку Gorostidi і співавт. (2018), поширеність ХХН в Іспанії становила 15,1 %, тоді як ХХН була вищою серед чоловіків (23,1 % проти 7,3 % у жінок) [158].

Відповідно до даних ще одного звіту поширеність ХХН для Іспанії, Португалії та Нідерландів у 2014 році була 9,2 %, 6,1–10,0 % і 10,4% відповідно [125].

Vikbov і співавт. (2020 р.) наводять наступний стандартизований за віком показник поширеності ХХН на 100 000 у країнах Центральної Європи в 2017 році: Албанія – 7259 осіб, Болгарія – 8000, Хорватія – 7779, Чехія – 7998, Польща – 7771, Словаччина – 7736, що становить приблизно 8 % і є нижчим за показник середньої поширеності у світі (9,1 %) [127].

У США поширеність ХХН зросла з 10,0 % у 1988–1994 р.р. до 13,1 % у 1999–2004 р.р. З урахуванням віку поширеність ХХН становила 14,1 %, 13,0 %, 12,0 % і 11,0 % відповідно [127].

14,0 % і 13,3 % у 2003–2006 р.р., 2007–2010 р.р., 2011–2014 р.р. і 2015–2018 р.р. відповідно. У ці часові періоди поширеність 5 стадії ХХН становила від 0,1 % до 0,3 %. Варто звернути увагу на те, що поширеність ХХН у жінок була вищою порівняно з чоловіками. Серед різних рас населення спостерігали вищу поширеність ХХН у чорношкірих американців неіспанського походження порівняно з білошкірими американцями й американцями іспанського походження [172].

У 2016 році точна захворюваність і поширеність ХХН або її V стадії були невідомі в Шрі-Ланці, Індії, Бангладеш, Пакистані і Непалі, оскільки ці країни не мали загальнодержавного реєстру пацієнтів з ХХН або методу постійного збору таких даних. Поширеність ХХН коливалася від 2,3 до 9,5 % у Шрі-Ланці, Індії та Непалі. Дуже висока поширеність ХХН була виявлена в Пакистані й Бангладеш відповідно 12,5 % і 26 % [175].

Захворюваність на V стадію ХХН, пов'язана із ЦД, зросла вдвічі в Ірані з 1997 року до 2006 року (від 16 % до 31 %) [147]. Загальна поширеність ХХН була встановлена на рівні 15,14 % на підставі досліджень, проведених із 2009 по 2014 рік. Однак існували значні розбіжності між чоловіками і жінками. Поширеність ХХН серед пацієнтів жіночої статі (18,80 %) була в 1,7 рази вища, ніж серед пацієнтів чоловічої статі (10,83 %). Ці результати показали вищу поширеність ХХН в Ірані порівняно із середньою ХХН у світі (9,1 %) [128].

Загалом регіональні відмінності ХХН можна пояснити різними величинами поширеності ЦД, АГ і ожиріння серед загальної популяції та іншими чинниками. Серед цих інших чинників є харчові звички, спадковість, різний часовий період дослідження, віковий розподіл населення у конкретному дослідженні, стать, проживання в місті чи в сільській місцевості, політика охорони здоров'я країни, умови праці, життя і клімату, інфекційні хвороби, епізоди зневоднення в кліматі Південної Азії тощо. Усі оцінки було проведено з урахуванням того ж самого визначення ХХН і I-V стадій ХХН: коефіцієнт ШКФ менше за 60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>, розрахований за рівнянням СКD-Epidemiology Collaboration і/або альбумінурія більше 30 мг/г [129].

На рис. 3.1 зображено поширеність ХХН у різних країнах.

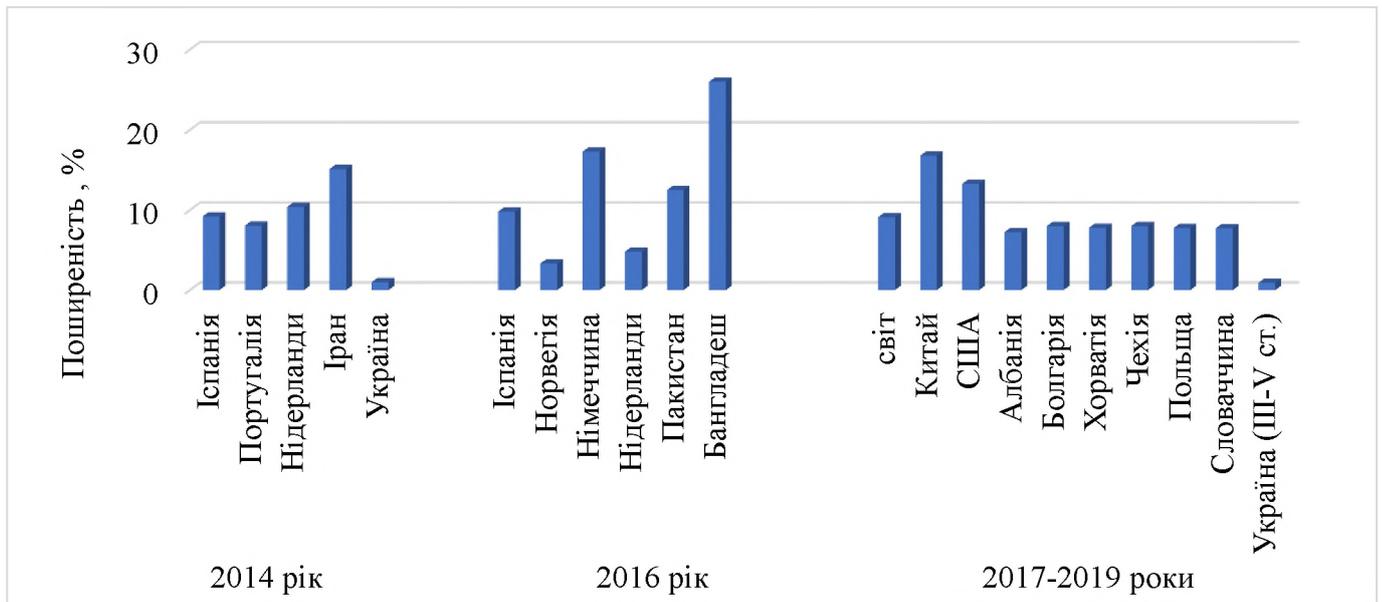


Рис. 3.1 Поширеність ХХН у різних країнах світу

Як свідчать дані рис. 3.1, Україна характеризується достатньо низькою поширеністю ХХН, що можна пояснити передусім недостатньою діагностикою населення стосовно ХХН. На зниження показників кількості хворих на ХХН впливає також не врахування пацієнтів I-II стадії, у яких зберігається достатня ШКФ, але наявна альбумінурія.

Серед основних причин ХХН є ЦД, АГ, хронічний пієлонефрит, хронічний гломерулонефрит, аутоімунні захворювання, тривалі гострі захворювання нирок тощо, запальні захворювання зустрічаються рідше [121, 160, 211, 212]. Гломерулонефрит є основною причиною ХХН у Китаї [214].

ЦД є найпоширенішою причиною V стадії ХХН у всьому світі [147, 160, 180]. Наприклад, ЦД був причиною V стадії ХХН у такому діапазоні: від 27 % до 64 % у країнах Азії, північної та південної Америки у 2013 році (Бразилія 27 %, Індія 31,2–41 %, Австралія 35 %, Японія 43–44 %, Тайвань 45 %, Філіппіни 45 %, Республіка Корея 48 %, Гонконг 49 %, Малайзія 64 % і США 43–44%) [168, 180, 189]. Крім того, в Китаї та Індії було найбільше пацієнтів із ЦД [168].

Навіть більше, очікується, що до 2030 року кількість пацієнтів із ЦД зросте до 439 млн у світі. У 2010 році поширеність ЦД серед дорослих у віці 20–79 років

становила 6,4 %, вражаючи 285 млн пацієнтів, і зросте до 7,7 % і 439 млн осіб відповідно до 2030 року. У 2010 році Індія, Китай, США, Російська Федерація, Бразилія, Німеччина, Пакистан, Японія, Індонезія та Мексика ввійшли до десятки країн за кількістю людей у віці 20–79 років, які страждають на ЦД. Очікується, що в 2030 році за кількістю діабетиків у топ-десятку країн ввійдуть Індія, Китай, США, Пакистан, Бразилія, Індонезія, Мексика, Бангладеш, Російська Федерація та Єгипет [203].

Другою головною причиною ХХН є АГ. У 2010 році було зафіксовано 55 % смертей від високого артеріального тиску, спричиненого серцево-судинними захворюваннями, ХХН і ЦД у Центральній Азії, Східній Європі й Африці на південь від Сахари. У 2000 році на АГ страждало 26,4 % (972 млн) людей і за прогнозами науковців ця кількість досягне 29,2 % у 2025 році (1,56 млрд) у світі [150, 171].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2020), ожиріння зросло майже в 3 рази проти 1975 році. У 2016 році було понад 1,9 млрд дорослих із надмірною вагою у віці 18 років і старше, у тому числі понад 650 млн страждали ожирінням, що становило 39 % і 13 % населення світу відповідно. Однак ожирінню можна запобігти [213]. Збільшення кількості людей із ожирінням пояснюється зміною способу життя, особливо зниженням фізичної активності і карантинними заходами, спричиненими КОВІД-19 [133, 152, 203, 213].

Частота і поширеність ЦД збільшується у світі, передусім через зростання ожиріння й інших факторів ризику діабету 2 типу. Крім того, ожиріння спричиняє швидше зменшення ШКФ [157]. Загалом, швидке збільшення поширеності ЦД і АГ спричиняє зростання поширеності ХХН [141]. Отже, потреба в діалізі й трансплантації нирок постійно зростає у розвинених країнах і країнах, що розвиваються [132, 166, 167].

Поширеність ХХН зростає з віком незалежно від статі [140]. Хоча питання про взаємозв'язок між ШКФ і віком є досить суперечливим, оскільки спостерігається природне зменшення ШКФ у людей похилого віку зі старінням. Цей суперечливий аспект піднімає питання про те, що саме вважати нормальним старінням, а що

хворобою [155]. Тим не менше, старіння населення світу, імовірно, збільшить захворюваність на ХНН протягом наступних десятиліть [150].

ХНН і діабетична хвороба нирок є основним навантаженням на охорону здоров'я в Китаї, оскільки поширеність ХНН серед міських хворих на ЦД становила 48 %, тоді як серед хворих на ЦД у сільській місцевості становила 35,5 % [140, 141].

Діабетична хвороба нирок є ускладненням тривалого неконтрольованого ЦД [157]. Серед факторів ризику ХНН і діабетичної нефропатії є ЦД і серцево-судинні захворювання, зокрема АГ, а також надмірна вага, зокрема ожиріння, куріння, вік, низький соціальний статус, стать, вживання алкоголю, дисліпідемія та гіперурикемія, харчування й рослинні препарати на основі нативної флори [140, 147, 160, 167, 168]. Тому Conzález-Pérez і співавт. (2020) заявляють про важливість належного контролю глікемії на ранній стадії ЦД для зменшення або затримки діабетичних мікросудинних ускладнень [157].

Важливо зазначити, що причини термінальної стадії ХНН були невідомі у 16–27 % дорослих пацієнтів у Шрі-Ланці, Індії, Бангладеш, Пакистані й Непалі. Серед таких невідомих причин можуть бути застосування препаратів рослинного походження на основі місцевої флори, тропічні інфекції, пестицидів, забруднення води і їжі важкими металами [167, 175].

У світі зростає використання всіх форм НЗТ. Наприклад, показник використання ГД і ПД щорічно зростає на 6–7 % і 8 % відповідно. У 2002 році в світі було 1,1 млн хворих на діалізі й 1,3 млн – на кінець 2003 року [110, 168, 176], тоді як уже в 2014 році було 2,376 млн хворих на ГД і 0,289 млн хворих на ПД. До того ж, Lv і Zhang вважають, що кількість пацієнтів із V стадією ХНН, які потребували НЗТ, коливалася у світі від 4902 до 7083 млн за показника поширеності ХНН 13,4 % у 2019 р. [184]. Прогнозують, що до 2030 року кількість пацієнтів на НЗТ досягне 1,571–3,014 млн в Азії [180, 181].

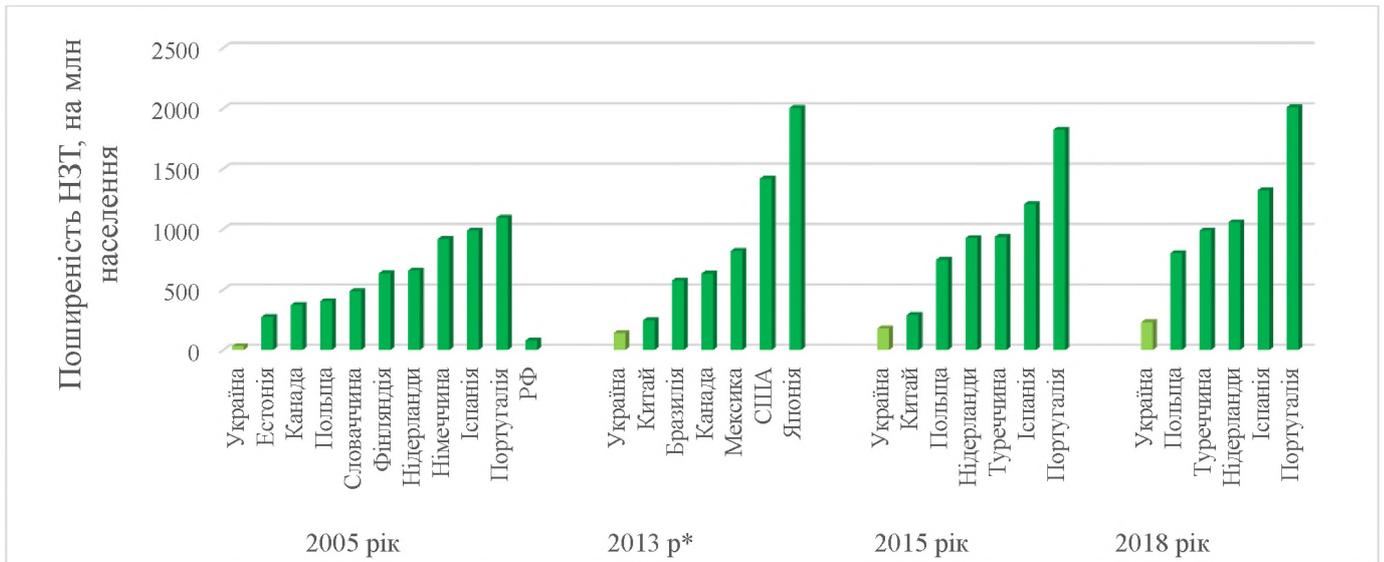
Кількість людей, які отримували НЗТ, становила понад 2,5 млн у 2010 році, і за прогнозами вчених досягне 5,439 млн (3,899–7,640) у 2030 р. [127, 132, 180]. У 2014 році у світі було 3,37 млн пацієнтів із термінальною стадією ХНН порівняно з

2,3 млн у 2008 році, тоді як кількість пацієнтів, які пройшли НЗТ, зросла з 1,77 млн до 2,67 млн з 2008 по 2014 рік [180]. Серед причин такого збільшення пацієнтів, які отримують НЗТ, є розширення критеріїв до початку НЗТ, покращення виживання загальної популяції, зменшення смертності хворих на діалізі, більший доступ до діалітичної терапії в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, збільшення захворюваності на ХХН тощо [132, 206].

У Китаї зростає поширеність діалітичної терапії. Наприклад, у 1999 році на мільйон людей припадало 33,2 людини, у 2008 році – 51,7, у 2009 році – 92,3, тоді як поширеність ХХН у 2012 році в Китаї становила 10,2–11,3 % дорослого населення [168, 217]. Скоригована поширеність ХХН, коли ШКФ була менше ніж 60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>, становила 1,7 %, і альбумінурії – 9,4 % [217].

За даними Саггео й співавт. (2018), кількість жінок із ХХН перед діалізом більша порівняно з чоловіками, що можна пояснити більшою тривалістю життя й завищенням ШКФ [131]. Однак це питання суперечливе і залежить від регіону й віку. Наприклад, поширеність зниженого показника ШКФ і альбумінурії була набагато вищою у чоловіків у віці 18–39 років (3,0 % проти 0,7 % і 13,8 % проти 12,9 %) і 40–59 (1,5 % проти 0,9 % і 15,5 % проти 14,5%), тоді як у чоловіків у віці 60–69 років була протилежна ситуація (1,9 % проти 2,3%) та  $\geq 70$  (6,9 % проти 10,5 %). Тим не менше, поширеність ХХН зростала з віком як серед чоловіків, так і серед жінок [141].

У 2002 р. поширеність НЗТ становила 79, 273, 405, 488, 636, 658, 918, 895–1081, 1097 осіб на мільйон населення відповідно у Російській Федерації, Естонії, Польщі, Словаччині, Фінляндії, Нідерландах, Німеччині, Іспанії (залежно від регіону), Португалії. Ще один звіт зазначав про наступну поширеність НЗТ в Іспанії, Польщі, Португалії та Нідерландах у 2014 році: 1078, 747,5, 1670, 925,8 осіб на мільйон населення [125, 150]. Спостерігали значне збільшення хворих, які одержували НЗТ у Польщі, Португалії та Нідерландах. За даними Колесника М. (2019) некорегована поширеність V стадії ХХН у Португалії, Іспанії, Нідерландах, Польщі, Болгарії та Україні становила: 1906, 1234, 1047, 812, 610 і 188 пацієнтів на мільйон населення відповідно у 2016 році [40].



Примітка: \*за 2013 р. подано дані поширеності діалітичних методів

Рис. 3.2 Поширеність НЗТ у різних країнах світу.

Як свідчать дані рис. 3.2, рівень використання НЗТ в Україні також низький порівняно з іншими країнами. Однією з причин є низька поширеність ХХН. Про низький рівень НЗТ зазначає і М. Колесник [40]. І. О. Дудар і співавт. також відзначають малодоступність діалітичної терапії для пацієнтів України [28]. За даними річного реєстру Європейського реєстру (The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)) за 2018 рік некоригована поширеність методів НЗТ в Україні була значно нижчою – 229 осіб на млн, порівняно з найвищими показниками, які було зафіксовано у Португалії – 2011 осіб на млн.

Частки ГД і ПД в структурі НЗТ значною мірою залежать від системи фінансування охорони здоров'я. Відсоток ПД вищий у тих країнах, де програма лікування ХХН фінансується державою. Однак це характерно переважно для економічно розвинених країн, де вартість ПД приблизно на 15-30 % нижче вартості ГД. У той же час в країнах, що розвиваються, ці відмінності не настільки істотні і визначаються, в основному, різницею в капітальних витратах, які значні для організації ГД, а для організації ПД не суттєві [1, 28]. Загалом у всьому світі спостерігається більша поширеність НЗТ у країнах з вищим рівнем доходів, а кількість людей, які передчасно помирають через відсутність доступу до НЗТ, оцінюють в 3 рази більше, ніж кількість тих, хто отримує лікування [161, 206].

ГД є найбільш розповсюдженою модальністю НЗТ [28, 161, 180]. Нефрологічна допомога методом ГД зростає і в Україні: 2012 році було 724–866 діалітичних апаратів, а у 2018 році – вже 1424 [76, 79].

У 2016 році всі форми НЗТ були доступні в Індії, Пакистані, Шрі-Ланці, Бангладеш і Непалі. Проте їхня доступність в основному обмежувалася міськими районами [166, 175]. Значна частина пацієнтів отримували ГД. Загалом, призначення діалізу було незадовільним, оскільки більшість пацієнтів отримувала не більше двох чотирьохгодинних процедур ГД на тиждень. Діалізатори повторно застосовували кілька разів, як правило, після ручного очищення, щоб зменшити витрати. Більшість пацієнтів були незадовільно реабілітовані. Відсутність державних норм перешкоджала стандартизації лікування діалізом [166]. Приблизно 66 % усіх пацієнтів із V стадією ХХН у Південній Азії не отримували НЗТ у 2016 році [175].

До 2013 року близько 30 % діалітичних центрів Пакистану не мали систем очистки води. В Індії та Пакистані запровадження хронічного ПД було недостатнім, оскільки лише менше 20 % усіх довготривалих діалітичних хворих були на ПД. Вартість і високий рівень інфекційних ускладнень перешкоджали застосуванню хронічного ПД [166, 175].

У 2013 році видатки на НЗТ були меншими в Індії та Пакистані, ніж у розвинених країнах, однак залишалися недоступними для більшості пацієнтів. Щомісячна вартість двох процедури ГД на тиждень або трьох обмінів ПД на день становила 609 і 585 доларів США відповідно. Більшість пацієнтів самостійно оплачували вартість діалітичної терапії [166]. Зазвичай власні витрати пацієнтів складали приблизно 50–70 % загальних витрат на охорону здоров'я у 2015 році [167]. Kumar і Jha заявили про однакову вартість трьох обмінів ГД і ПД на день. Середня вартість одного сеансу ГД становила майже 20–40 доларів США, тоді як середньомісячні витрати на ПД становили приблизно 300–400 доларів США. Загальна вартість операції з трансплантації нирки становила понад 5000 доларів США [175].

Наявність реєстру ХХН вказує на спостереження за ХХН в країні і, таким чином, дає реальну можливість оцінити кількість людей, які страждають на ХХН, і

пацієнтів, які потребують НЗТ [166, 210]. Ниркові реєстри в Європі надають навіть інформацію про кількість сеансів ГД у тиждень і тривалість ГД щотижня. У 2005 р. понад 90 % пацієнтів із ГД у Бельгії, Македонії, Фінляндії, Франції та Словенії отримали три сеанси ГД. Проте загалом доступність НЗТ обмежена у багатьох країнах зі значною поширеністю ХХН [150].

Реєстр пацієнтів із ХХН було впроваджено у 2011 році в Австралії [210]. Реєстр пацієнтів з ХХН в Україні ввійшов у 2006 році до реєстру ERA-EDTA, у якому подано щорічну епідеміологію НЗТ у Європі та країнах, що межують з Середземним морем, [40]. Незважаючи на зменшення кількості населення України через анексію Криму і окуповані території Донбасу, кількість хворих на ХХН зростає [76–79].

З одного боку, виявлення факторів ризику розвитку ХХН, швидше за все, зменшить її поширеність, але з іншого боку, збільшення доступності НЗТ та прогнозоване зростання ЦД, АГ і серцево-судинних захворювань збільшить поширеність ХХН у майбутньому. Тому необхідно розробляти стратегії для лікування ХХН і запобігання або зменшення навантаження ХХН на системи охорони здоров'я країни. Серед стратегій є профілактика, виявлення й лікування ЦД, АГ і ранніх стадій ХХН. Ще однією стратегією в кожній країні є організація власного виробництва розчинів для діалітичної терапії з метою зменшення їхньої вартості шляхом виключення вартості міжнародних доставок концентратів для ГД і розчинів для ПД і, таким чином, уникнення залежності від імпорту.

Для удосконалення медичної допомоги пацієнтам з ХХН V стадії, які потребують діалітичних методів НЗТ, наказом МОЗ України № 89 від 11 лютого 2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з ХХН V стадії із застосуванням ГД або ПД» затверджено уніфіковані клінічні протоколи, зокрема протоколи вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам, яких лікують методом ГД [70].

Надання якісної медичної допомоги хворим на ХХН можливе лише за умови функціонування цілісної системи надання таких послуг. Основними складовими такої

системи є забезпеченість населення відповідними закладами нефрологічного профілю, діалізними апаратами, медикаментами й витратними матеріалами, укомплектованість медичних закладів лікарями-нефрологами і наявність донорів нирки [30, 41, 42, 44, 85]. Організація власного виробництва розчинів для діалізної терапії і апаратів для ГД здешевлює НЗТ [118]. Серійний випуск вимагає науково-обґрунтованих методичних підходів як до фармацевтичної розробки розчинів для діалізної терапії, так і до організації виробництва.

ГД амбулаторно здійснюють у медичних закладах (спеціалізованих відділеннях або гемодіалізних центрах) під постійним контролем медичного персоналу на дороговартісних апаратах «штучна нирка» закордонного виробництва [10, 97, 32, 33]. Вартість лише препаратів і витратних матеріалів для одного сеансу ГД у 2016 році становила в середньому 1500 грн. Зважаючи на необхідність принаймні трьох процедур ГД на тиждень, вартість лікування одного пацієнта сягає близько 235 тис. грн. на рік [33].

Дані Національного реєстру [76] свідчать, що у 2018 році отримували НЗТ методом ГД 5365 хворих, що перевищує кількість таких у 2013 році. Водночас відзначають приріст кількості проведених процедур ГД. Така відмінність полягає в тому, що кількість сеансів діалізу у хворих призначається залежно від їхнього клінічного стану (табл. 3.1) [33, 43 77,76].

Таблиця 3.1

### Нефрологічна допомога хворим на ХХН за 2013–2018 роки в Україні

№ з/п	Показник	Одиниця виміру	2013	2014	2015	2018
1	2	3	4	5	6	7
1.	Чисельність усього населення України*	осіб	45426249	42903483	42759661	42216766
2.	Загальна кількість хворих на ХХН (I-V стадії)	осіб	465641	420096	392131	відсутні дані
3.	Загальна кількість хворих на ХХН (III-V стадії)	осіб	відсутні дані	29955	33214	36973
4.	Кількість центрів /відділень НЗТ	од.	97	56	58	131

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
5.	Кількість діалізних апаратів	од.	1023	981	1032	1424
6.	Кількість лікарів-нефрологів	од.	474	407	427	459
7.	Кількість проведених процедур ГД	од.	665403	660209	713745	912334
8.	Кількість хворих, які отримали НЗТ, всього	осіб	7214	6742	7610	9659
	з них ГД	осіб	5236	4826	4770	5365
	гемодіафільтрацію	осіб	–	240	842	2061
	трансплантацію нирок	осіб	913	845	1071	1369

\*За даними Державної служби статистики України

Як підтверджують дані табл. 3.1 поширеність ХХН складає близько 1 % (наприклад,  $392131:42759661 \times 100\% = 0,92\%$ ), що не узгоджується з літературними даними для Європейських країн. Про пізню діагностику та несвоєчасне лікування станів, які призводять до розвитку ХХН, також може свідчити той факт, що в Україні середній вік пацієнта на діалізі значно менший, ніж у Європі. Пізня діагностика у свою чергу суттєво погіршує прогноз лікування [54, 85]. Проте варто зазначити, що в Україні за останні роки можна відмітити позитивні зміни у структурі нефрологічної допомоги хворим з ХХН: збільшення кількості центрів НЗТ, діалізних апаратів і проведених процедур [32, 33, 41, 76–79, 85].

### 3.2 Вивчення асортименту концентрованих розчинів для гемодіалізу, зареєстрованих в Україні

Для встановлення асортименту концентратів або розчинів для ГД, зареєстрованих як ЛЗ в Україні опрацьовували дані Державного реєстру ЛЗ України. Було визначено, що станом на 2014 і на 2017 роки серед зареєстрованих ЛЗ фармакотерапевтичної групи «Кровозамінники та перфузійні розчини. Засоби для гемодіалізу та гемофільтрації» було лише 2 позиції за торговими назвами Присмасол 2 і Присмасол 4, заявником яких є Гамбро Лундіа АБ (Швеція), а виробником – БІЕФФЕ МЕДІТАЛ С.П.А., Італія. Форма випуску цих ЛЗ – розчин для гемофільтрації та ГД, по 5000 мл у двокомпонентному мішку з полівінілхлориду (мале відділення 250 мл і велике відділення 4750 мл, які розділяє крихкий ніпель і в

люєрівському з'єднувачі присутній клапан або крихкий ніпель); по 2 мішки у картонній коробці; по 5000 мл у двокомпонентному мішку з поліолефіну (мале відділення 250 мл і велике відділення 4750 мл, які розділяє ізоляційна печатка і в люєрівському з'єднувачі присутній клапан); по 2 мішки у картонній коробці [24, 46].

Виявлено, що основну кількість концентратів для приготування діалізних розчинів зареєстровано як МВ. Державна служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками до 2020 року надавала на офіційному веб-сайті доступ до «Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення» з можливістю пошуку за назвою МВ, номером і/або датою наказу, номером свідоцтва, виробником. У той же час у Державному реєстрі ЛЗ можливий пошук за торговою назвою або міжнародною непатентованою, АТС-класифікацією або АФІ. Ця відмінність ускладнює швидкий доступ до інформації про конкретні МВ.

Ми провели пошук за ключовим словом «діаліз» у назві МВ облікових карток до їх свідоцтв про державну реєстрацію. Виявлено, що станом на 2014 рік 13 заявників отримали 18 реєстраційних свідоцтв на концентрати кислотні, ацетатні і бікарбонатні для ГД, картриджі порошкові, набори сухих солей та компонентів для приготування діалізних розчинів тощо.

Виробництво МВ даної категорії було зосереджено в 11 країнах (Німеччина, Словацька Республіка, Італія, Франція, Великобританія, Іспанія, Сербія, Швеція, Російська федерація, Туреччина). Заявниками з України були ТОВ «Ніко» і ТзОВ «Медікалгруп-Україна». Варто зазначити, що лише ТОВ «Ніко» має ліцензію на промислове виробництво ЛЗ і спеціалізується, зокрема на випуску парентеральних ЛЗ. ТзОВ «Медікалгруп-Україна» є офіційним представником компанії В. Braun Avitum AG (Німеччина) в Україні.

Під час визначення абсолютної кількості товарних позицій зареєстрованих концентратів для ГД виникла проблема, пов'язана з тим, що одне свідоцтво було видано на різну кількість модифікацій МВ, серед яких були комплектувальні вироби, пристрої для ГД тощо. Максимальна кількість модифікацій, яку було подано в одній

обліковій картці – 200 позицій. Як концентрати для ГД нами було ідентифіковано 536 позицій.

За сумарною кількістю позицій концентратів для ГД, які було зареєстровано, найбільші частки займали виробники Fresenius Medical Care AG & Co.(Німеччина), Farmasol Tibbi Urunler San. Ve Tic. A. S. (Туреччина), «НПО «Нефрон» (Російська Федерація), які становили 31 %, 26 % і 17 % відповідно від загальної кількості позицій (рис. 3.3).

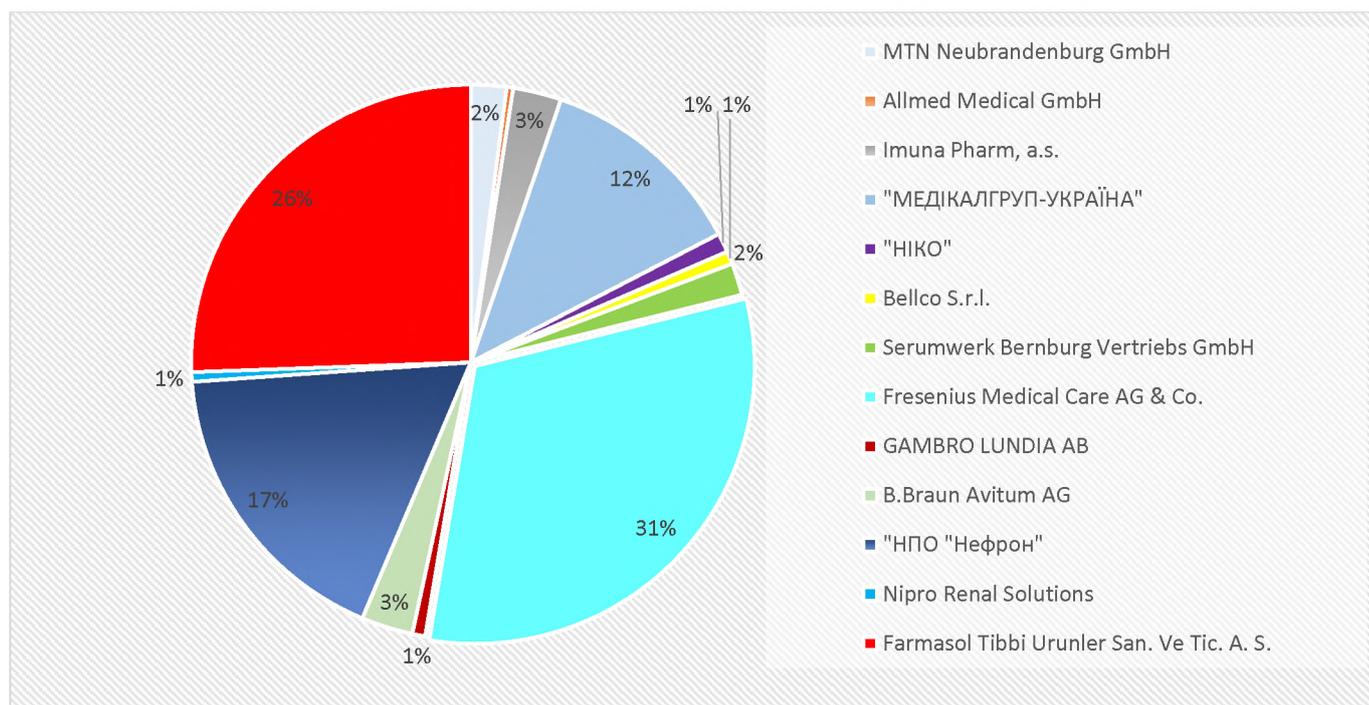


Рис. 3.3 Розподіл виробників за кількістю зареєстрованих позицій концентратів для ГД у різних формах за даними 2014 року

У 2017 році сумарна кількість позицій концентратів для ГД складала 600, а розподіл виробників змінився у зв'язку з виходом на ринок нових учасників. Як видно з рис. 3.4., з 12 виробників найбільшу кількість позицій концентратів у різних формах зареєстрували Fresenius Medical Care AG & Co. (Німеччина) (28 %), Farmasol Tibbi Urunler San. Ve Tic. A. S. (Туреччина) (23 %), ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) (15 %) і INSPRAMED MEDİKAL SANAYİ VE TİCARET A.S. (Туреччина) (13 %). ТОВ «Юрія-фарм» є одним із провідних виробників стерильних ЛЗ і МВ, а також виготовляє розчини для ПД [24].

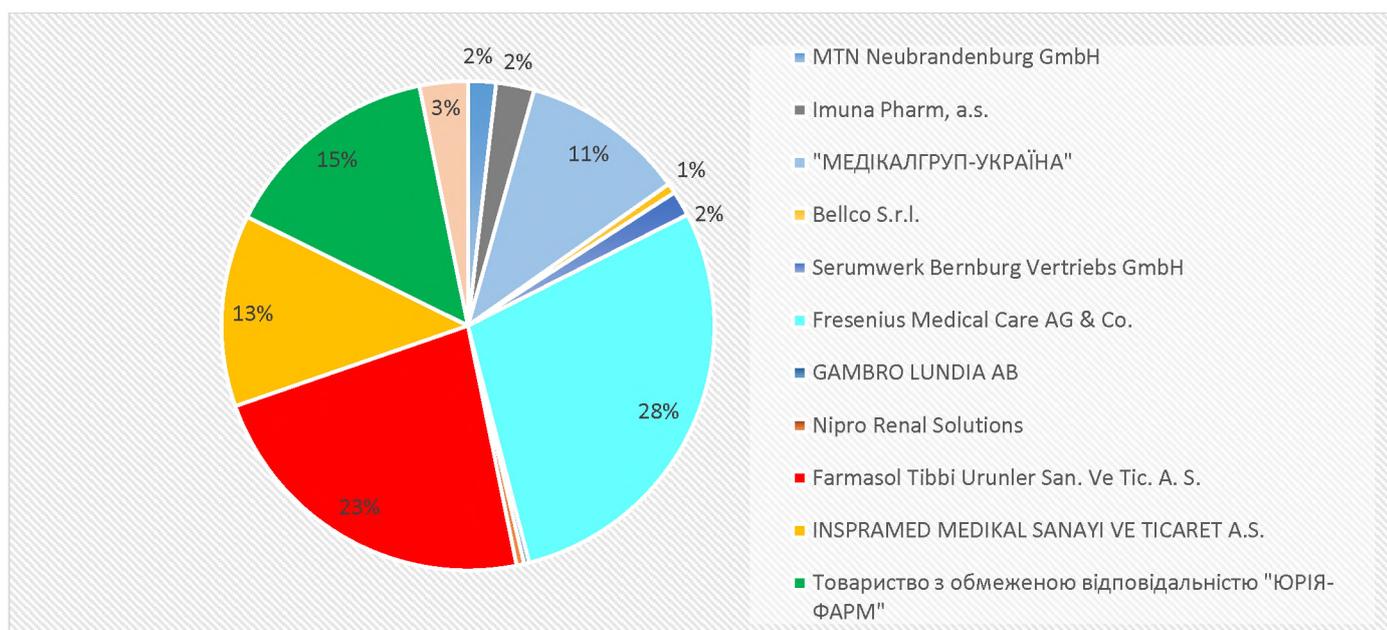


Рис. 3.4 Розподіл виробників за кількістю зареєстрованих позицій концентратів для ГД у різних формах за даними 2017 року

Під час аналізу облікових карток до свідоцтв про державну реєстрацію МВ було виявлено відсутність уніфікації асортименту МВ, призначених для приготування діалітичних розчинів, на відміну від ЛЗ, які мають чітку класифікацію і номенклатуру лікарських форм. У табл. 3.2 згруповано за назвами варіанти внесення назв концентратів для ГД під час реєстрації.

Таблиця 3.2

### Аналіз свідоцтв про реєстрацію концентратів для ГД

Назви модифікацій в облікових картках до свідоцтв про реєстрацію	Кількість	
	2014	2017
1	2	3
Рідкий кислотний концентрат/ концентрат для приготування діалізуємого розчину рідкий кислотний/концентрат діалітичний А-компонент/ кислотний бікарбонатний концентрований розчин	279	318
Рідкий кислотний концентрат без вмісту ацетату	12	—
Рідкий кислотний концентрат з вмістом ацетату	4	—
Кислотний концентрат	6	—
Набір для приготування кислотного концентрату	7	10
Концентровані розчини солей і компоненти діалізуємі (кислотний компонент)	38	—

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
Гранульований кислотний бікарбонатний концентрат	19	2
Набір сухих солей та компонентів (кислотний компонент)	38	
Рідкий бікарбонатний концентрат 8,4 %/ концентрат для ГД бікарбонатний/ основний бікарбонатний концентрований розчин	42	23
Концентровані розчини солей і компоненти діалізуючі (бікарбонатний компонент)	2	—
Гранульований основний бікарбонатний концентрат	4	4
Набір сухих солей та компонентів (бікарбонатний компонент)	2	—
Бікарбонатний картридж	26	32
Бікарбонат сухий	3	—
Набір сухих солей та компонентів (ацетатний компонент)	7	—
Концентровані розчини солей і компоненти діалізуючі (ацетатний компонент)	8	—
Рідкий ацетатний концентрат	23	—
Концентрат гемодіалізний ацетатний	2	2

У 2014 і 2017 роках були зареєстровані компоненти як для гідрокарбонатного, так для ацетатного ГД. За агрегатним станом: сухі солі і розчини. Дані табл. 3.2 демонструють складність визначення чіткої структури ринку компонентів для приготування гемодіалізних розчинів за формами випуску й складом.

Відповідно до наказу МОЗ України № 1690 від 22 грудня 2017 року скасовано «Порядок зберігання Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення», натомість, натомість Державна служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками надає «Реєстр осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг», у якому, у тому числі, зазначається МВ і його опис. У цьому реєстрі відсутні концентрати для ГД, позаяк вони відносяться до класу Пб. У зв'язку з цим на сьогодні неможливо відстежити зареєстрованих виробників і номенклатуру концентратів для ГД.

У 2019 році був затверджений «Класифікатор медичних виробів НК 024:2019», який гармонізовано з міжнародною номенклатурою МВ Global Medical Device Nomenclature, 2018 [39]. Відповідно до класифікатора: «Концентрат гемодіалізу –

продукт, призначений для змішування з водою для одержання розчину з композицією електроліту, подібною до складу крові (наприклад, діалізату) для обміну розчинів з кров'ю через напівпроникну мембрану в діалізаторі системи гемодіалізу. Він призначений для видалення метаболічних відходів з крові для підтримки фізіологічного електроліту крові та рівня рН. Продукт зазвичай включає глюкозу та солі наступних компонентів: натрій, калій, магній, кальцій, хлорид та аніони слабких кислот (наприклад, бікарбонат ( $\text{HCO}_3$ ), ацетат, цитрат). Виріб постачається як розчин або сухий порошок. Після застосування цей пристрій не може бути використаний повторно». Наведене визначення не містить конкретного поділу залежно від виду ГД, чи активних речовин з буферними властивостями, що, на нашу думку, й надалі може ускладнювати коректний пошук в базах даних, створювати невідповідності під час здійснення тендерних закупівель, спотворювати результати аналізу ринку тощо.

### **3.3 Обґрунтування складу рідких кислотних гемодіалізних концентратів для досліджень**

Основною функцією діалізного розчину є корекція основних показників хімічного складу крові хворого з уремією до нормальних фізіологічних величин. Склад діалізного розчину повинен забезпечити видалення уремічних продуктів обміну й надлишку електролітів, а також поповнення буферних компонентів крові для відновлення кислотно-основного балансу [60, 82, 94, 106]. Для вирішення цих завдань вміст компонентів підбирали таким чином, щоб його хімічний склад відповідав нормальним показникам плазми з деякими певними відхиленнями для корегування показників крові пацієнтів з V стадією ХХН.

Відповідно до протоколу ведення ГД [70] концентрація іонів кальцію в діалізуючому розчині повинна становити 1,25–1,5 ммоль/л. Хоча в деяких літературних джерелах концентрацію іонів кальцію 1,75 ммоль/л наведено як стандартну [81, 94]. Зазначено, що вищі концентрації кальцію можуть викликати позитивний кальцієвий баланс і підвищити ризик віддаленого розвитку метастатичних кальцифікацій в організмі, а нижча концентрація кальцію може

індукувати вивільнення ПТГ і привести до розвитку вторинного гіперпаратиреозу [60, 66, 67, 81, 199]. Діалізні пацієнти часто мають незначну гіпокальціємію [201]. Смирнов та співавт. [93] подають значення 1,5 ммоль/л як оптимальну концентрацію кальцію в діалізному розчині, яка дозволяє проводити лікування кальційвмісними фосфат-зв'язуючими ЛЗ без ризику розвитку гіперкальціємії і позакісткової кальцифікації. Для досліджуваних концентратів було обрано концентрації іонів кальцію 1,25 і 1,5 ммоль/л для пацієнтів з нормальним вмістом іонів кальцію в плазмі крові.

Концентрація глюкози не визначена однозначно за даними літератури. Згідно з європейськими рекомендаціями глюкоза не є обов'язковим компонентом діалізних розчинів [38, 146]. Відповідно до Протоколу [70] рекомендовано для хворих без ЦД використовувати діалізні розчини з концентрацією глюкози 0–2 ммоль/л, а для пацієнтів із ЦД – 5,5 ммоль/л. Відповідно до даних, наведених Sam R., щоб запобігти ризику розвитку гіпоглікемії, особливо у пацієнтів із ЦД, діалізний розчин повинен містити глюкози моногідрату в концентрації 2 г/л. Якщо у пацієнта гіперглікемія (концентрація глюкози в плазмі крові понад 11,2 (2 г/л) ммоль/л), то деяка кількість глюкози буде видалятися шляхом діалізу. Оскільки для пацієнтів з нормальним вмістом глюкози в крові (5,6 ммоль/л) перевищення величини цього показника може викликати непередбачувані наслідки, зазвичай обирають діалізні розчини з концентрацією глюкози 1 г/л (5,56 ммоль/л) [82, 201]. Тому для досліджень було обрано концентрацію глюкози 0 г/л і 1 г/л (5,5 ммоль/л) в кінцевому розчині для майбутнього призначення діалізної терапії пацієнтам, які потребують нормалізації глікемічного профілю, тобто з вмістом 0 г і 35 г в 1 л концентрату.

Оцтову кислоту внесли до рецептури складів 1–3 як активну речовину з буферними властивостями, яка має тривалий досвід клінічного використання в ГД. Концентрація оцтової кислоти 105 ммоль/л у кислотному концентраті дозволяє одержати після додавання у відповідному співвідношенні 8,4 % розчину натрію гідрокарбонату діалізний розчин з вмістом ацетат-аніону 3 ммоль/л.

У прописах 4–5 для одержання концентрованого розчину для ГД з необхідною величиною рН додали цитрат- і ацетат-аніони, які є попередниками гідрокарбонат-іонів. Наявність цитрат-іонів у концентрації 28 ммоль/л і ацетат-іонів – у 10 ммоль/л забезпечить у готовому діалізному розчині дещо вищу концентрацію гідрокарбонат-іонів у кінцевому розчині порівняно з оцтовою кислотою: 32,6 ммоль/л проти 32,0 ммоль/л, а також прогнозовано зменшуватиме рівень коагуляції в екстракорпоральному контурі.

Усі склади було опрацьовано, базуючись на аналізі сучасних літературних джерел, нормативної документації і протоколів надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. У табл. 3.3 наведено склад концентратів для проведення подальших технологічних та аналітичних досліджень.

Таблиця 3.3

### Склад досліджуваних кислотних концентратів для ГД

Компонент	Концентрація, ммоль / л									
	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*
	Склад 1		Склад 2		Склад 3		Склад 4		Склад 5	
Серії	10814 10416 10217		10418 20121		10121		30121		40121	
Na <sup>+</sup>	3605,0	138,0	3605,0	138,0	3605,0	138,0	3675,0	140,0	3675,0	140,0
K <sup>+</sup>	70,0	2,0	70,0	2,0	70,0	2,0	70,0	2,00	70,0	2,0
Mg <sup>2+</sup>	17,5	0,5	17,5	0,50	17,5	0,50	17,5	0,50	17,5	0,50
Ca <sup>2+</sup>	52,5	1,5	43,75	1,25	43,75	1,25	43,75	1,25	43,75	1,25
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	105,0	3,0	105,0	3,00	105,0	3,0	10,5	0,3	10,5	0,3
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	–	32	–	32,00	–	32,0	–	32,6	–	32,6
Cl <sup>-</sup>	3815,0	109,5	3797,5	108,50	3797,5	108,5	3871,0	110,6	3871,0	110,6
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> (COO) <sub>3</sub> <sup>3-</sup>	–	–	–	–	–	–	28,00	0,80	28,0	0,8
Глюкоза	–	–	194,4	5,5	–	–	–	–	194,4	5,5
Вода	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л

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

Запропоновані склади 1–3 відрізняються між собою вмістом іонів кальцію і глюкози, а 4–5 – лише вмістом глюкози. Склади 1–3 і 4–5 мають різні речовини з

буферними властивостями – оцтову кислоту і комбінацію лимонною кислоти з натрію ацетатом відповідно.

### **3.4 Обґрунтування вибору категорії води як розчинника в складі концентратів для гемодіалізу**

Якість води для ГД є чинником, що пов'язаний із запальними процесами у хворих, які отримують процедури ГД. Запалення у свою чергу є потужним пусковим механізмом розвитку атеросклерозу та патогенетичним чинником при анемії, збільшує смертність пацієнтів на ГД [38, 139, 190, 191, 198].

Сучасні системи очищення води не повністю знищують бактерії та бактерійні ендотоксини. Відомі результати дослідження, що додатковий ультрафільтр, встановлений перед апаратом для діалізу може зменшувати активацію прозапальних цитокінів, тобто підвищення чистоти води для діалізу зменшує запальний статус пацієнтів, які перебувають на ГД [139].

Об'єм води як розчинника у концентратах для ГД є досить незначний, порівняно з об'ємом води, який використовують для розведення концентратів, і залежить від співвідношення, закладеного під час розробки: 1:35, 1:45 тощо. Не зважаючи на це, до якості води повинні ставити достатньо жорсткі вимоги, щоб забезпечити впевненість у тому, що розчинник, який використовують для виробництва концентратів, не робитиме суттєвого додаткового внеску до рівня хімічного і мікробіологічного забруднення концентратів [27, 75].

Не зважаючи на те, що частота виявлення підвищеного рівня алюмінію у воді в багатьох діалізних установах надзвичайно низька і суттєво знизилася, зокрема завдяки удосконаленню технологій очищення води, інтоксикація алюмінієм продовжує залишатися клінічним занепокоєнням, оскільки може призвести до серйозних захворювань [143]. Також дослідження показують, що високий рівень алюмінію в сироватці пацієнтів на ГД є однією з головних причин смерті [208].

У табл. 3.4 представлено узагальнену інформацію щодо критичних показників якості для води різних категорій, які необхідно враховувати для організації

виробництва води як розчинника в остаточній рецептурі рідких кислотних концентратів для ГД.

Таблиця 3.4

### Вимоги до води різної якості і її призначення [23, 146, 165]

Показники	Нормативні документи				
	Монографія ДФУ «Вода очищена» (вода очищена <i>in bulk</i> )	Монографія ДФУ «Вода високоочищена»	Монографія ДФУ «Вода для ін'єкцій» (вода для ін'єкцій <i>in bulk</i> )	Монографія ЄФ «Вода для розведення концентратів для ГД»	ISO 23500-3:2019
1	2	3	4	5	6
	Способи одержання				
	З води питної дистиляцією, іонним обміном, зворотним осмосом або будь-яким іншим підходящим способом	З води питної методом подвійного зворотного осмосу спільно з іншими підходящими методами, наприклад, УФ і деіонізацією	З води питної або із води очищеної шляхом дистиляції	З води питної дистиляцією, зворотним осмосом, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом	Нанofільтрація, зворотний осмос, абсорбція активованим вугіллям
Показники якості води					
Вміст ендотоксинів	< 0,25 МО/мл, якщо без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів	< 0,25 МО/мл			
Мікробіологічна чистота	100 КУО/мл	10 КУО/100 мл	10 КУО/100 мл	100 КУО/мл	<100 КУО/мл
Загальний органічний вуглець	≤0,5 мг/л	≤0,5 мг/л	≤0,5 мг/л	–	–
Питома електропровідність	Субстанція повинна витримувати випробування згідно з методикою			–	–
Важкі метали	≤0,00001 % (0,1 ppm)	–	–	≤0,1 ppm (0,1 мг/л)	–
Загальний хлор	–	–	–	0,1 ppm (0,1 мг/л)	≤0,1 мг/л
Нітрати (у перерахунку на азот)	–	≤0,00002 % (0,2 ppm)	≤0,00002 % (0,2 ppm)	≤ 2 ppm (2 мг/л)	≤2 мг/л
Сульфати	–	–	–	≤50 ppm (50 мг/л)	≤100 мг/л
Хлориди	–	–	–	≤50 ppm (50 мг/л)	–
Фториди	–	–	–	–	≤0,2 мг/л

Аміак	–	–	–	≤0,2 ppm (0,2 мг/л)	
-------	---	---	---	------------------------	--

*Продовж. табл 3.4*

Цинк	–	–	–	≤0,1 ppm (0,1 мг/л)	≤0,1 мг/л
Алюміній*	≤0,000001 % (10 ppb)	≤0,000001 % (10 ppb)	≤0,000001 % (10 ppb)	≤0,01 мг/л (10 ppb)	≤0,01 мг/л (10 ppb)
Кальцій	–	–	–	≤2 ppm (2 мг/л)	≤2 мг/л (0,05 ммоль/л)
Магній	–	–	–	≤2 ppm (2 мг/л)	≤4 мг/л (0,15 ммоль/л)
Калій	–	–	–	≤2 ppm (2 мг/л)	≤8 мг/л (0,2 ммоль/л)
Натрій	–	–	–	≤50 ppm (50 мг/л)	≤70 мг/л (3 ммоль/л)
Мідь	–	–	–	–	≤0,1 мг/л
Стибій	–	–	–	–	≤0,006 мг/л
Арсен	–	–	–	–	≤0,005 мг/л
Барій	–	–	–	–	≤0,1 мг/л
Берилій	–	–	–	–	≤0,0004 мг/л
Кадмій	–	–	–	–	≤0,001 мг/л
Хром	–	–	–	–	≤0,014 мг/л
Ртуть	–	–	–	≤0,001 ppm (0,001 мг/л)	≤0,0002 мг/л
Селен	–	–	–	–	≤0,09 мг/л
Срібло	–	–	–	–	≤0,005 мг/л

Примітка. \*якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Таким чином, вода для приготування концентратів повинна відповідати ще і низці показників ЄФ та ISO 23500-3, крім вимог ДФУ. Однак варто зауважити, що вимоги ЄФ стосовно деяких показників (вмісту магнію, калію, натрію, ртуті) є жорсткішими. Загалом можна зробити висновок, що відносно якості води є розбіжності в нормативно-технічних документах. Крім цього, показники якості ще визначаються категорією обраної води для виробництва концентратів для ГД. Відповідно до ДФУ вміст мікроорганізмів подано як підхожу межу, що вимагає вживання заходів, а в ISO зазначено, що за умови досягнення 50 % від максимально допустимого рівня мікроорганізмів або бактеріальних ендотоксинів у воді необхідно проводити коригувальні дії [23, 165].

Підсумовуючи вищевикладене, вважаємо, що у виробництві рідких кислотних концентратів для ГД доцільно використовувати воду, яка за показниками якості

принаймні відповідає вимогам монографії ДФУ «Вода для ін'єкцій» (*in bulk*) і витримує випробування на вміст алюмінію, що забезпечуватиме концепцію виготовлення ультрачистої води і надчистого діалізного розчину для зменшення хронічного системного запалення гемодіалізних пацієнтів. За даними літератури, мікробна контамінація ультрачистої води не повинна перевищувати 0,1 КУО/мл і вміст ендотоксинів  $<0,3$  МО [38]. Вміст мікроорганізмів 0,1 КУО/мл відповідає величині 10 КУО/100 мл, яка є гранично допустимою відповідно до ДФУ для води для ін'єкції за показником «Мікробіологічна чистота».

### Висновки до розділу 3

1. Узагальнено інформацію про епідеміологію ХХН у деяких країнах світу. Підтверджено, що ХХН і надання допомоги пацієнтам із ХХН, а особливо її V стадією, є важливою глобальною соціальною та медичною проблемою через зростання кількості хворих на ХХН і велике навантаження на системи охорони здоров'я. Наведено показники поширеності ХХН і НЗТ для різних країн. Окреслено причини розвитку ХХН. Встановлено, що поширеність ХХН значно коливається у різних країнах світу, що можна пояснити різними показниками поширеності АГ, ЦД і ожиріння серед популяцій, а також демографічними, соціально-економічними, генетичними, кліматичними й екологічними чинниками.

2. Проаналізовано стан надання нефрологічної допомоги хворим на ХХН, встановлено, що в Україні відбуваються позитивні зміни основних складових надання спеціалізованої допомоги пацієнтам нефрологічного профілю. Однак стан надання нефрологічної допомоги є доволі низьким, зокрема через відсутність належної діагностики ХХН, оскільки показники поширеності ХХН і НЗТ значно нижчі в Україні порівняно з багатьма країнами світу, у тому числі країнами Європейського Союзу.

3. Запропоновано для фармацевтичної розробки складу рідких кислотних концентратів з метою приготування гідрокарбонатного діалізного розчину з вмістом іонів натрію – 3605 ммоль/л і 3689 ммоль/л, калію – 70 ммоль/л, магнію – 17,5

ммоль/л, різним вмістом іонів кальцію (52,5 або 43,75 ммоль/л) і хлоридів, глюкозовмісних і без глюкози, з додаванням оцтової кислоти або комбінації лимонної кислоти з натрію ацетатом.

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

Результати досліджень розділу 3 наведено в таких публікаціях:

1. Filipka A., Bohdan B., Wiczorek P. P., Hudz N. Chronic kidney disease and dialysis therapy: incidence and prevalence in the world. *Pharmacia*. 2021. 68 (2). P. 463–470.
2. Hudz N. I., Koretska A. M., Korytniuk R. S. Some aspects of the pharmaceutical development of dialysis solutions. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology* : proceedings of International Scientific Congress, Lviv, 29 September–2 October 2015. Lviv, 2015. P. 39.
3. Hudz N. I., Ślęzak E., Filipka A. M., Korytniuk R. S., Wiczorek P. P. Analysis end stage of chronic kidney disease prevalence and incident in the world. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: збірник наукових праць, вип.3. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 6–9.
4. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу та гемодіалізу. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини*: матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Вінниця, 9–10 листопада 2015 р. Вінниця : Нілан-ЛТД, 2015. С. 106–109.
5. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Дискусійні питання реєстрації розчинів для гемодіалізу. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 62–63.

6. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Особливості реєстрації концентратів діалізуючих розчинів. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України*: матер. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6–7 грудня 2013 р. Одеса, 2013. С. 11–12.
7. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Обґрунтування вмісту іонів натрію та калію в розчинах для гемодіалізу. *Бабенківські читання*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 109.
8. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.
9. Філіпська А., Гуцало А., Гудзь Н. Поширеність хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в світі. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, м. Львів, 28–29 вересня 2018 р. Львів, 2018. С. 152–154.

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

#### 4.1 Теоретичне обґрунтування способу виготовлення кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу у лабораторних умовах

Якість кінцевого діалізного розчину відіграє ключову роль у безпеці та біосумісності діалізу [27, 38]. За результатами багаторічних досліджень з середини 1990-х років введено концепцію надчистого діалізного розчину, яка передбачає виробництво стерильного апірогенного розчину безпосередньо в ході діалізу шляхом «холодної стерилізації з використанням ультрафільтрів». За останні роки відмічено тенденцію використання надчистого діалізного розчину і під час звичайного ГД, що допомагає зменшити ризики, пов'язані з контамінацією діалізату [38, 123, 156, 135, 139]. На підтримання вищенаведеної концепції висуваються відповідні вимоги до концентратів (кислотних і гідрокарбонатних) у різних нормативних документах, зокрема в чинному в Україні ДСТУ EN ISO 23500-4:2019. Кислотні концентрати для ГД являють собою істинні висококонцентровані розчини електролітів, які містять у складі кислоту для забезпечення певного рівня рН [6, 27]. Виробник концентратів повинен використовувати сировину та методи для мінімізації мікробного забруднення (*a low bioburden*) під час виробництва і зберігати в умовах, що забезпечують підтримку низького рівня контамінації [27].

Концентрати для ГД за багатьма ознаками подібні до парентеральних лікарських форм великих об'ємів. Тому у процесі їхньої розробки, як і інших парентеральних лікарських форм важливими є наступні аспекти: вибір розчинника; вибір рецептурних компонентів, таких як активні речовини з буферними властивостями, речовини, які регулюють осмоляльність; технологічне обладнання: вибір резервуара для приготування з точки зору природи матеріалу контактної поверхні реактора з концентратом (поверхня з нержавіючої сталі, поверхня, покрита склом або поверхня, покрита тефлоном), вибір матеріалу транспортувальних трубок, вибір сумісних фільтрувальних мембран; вибір способу кінцевої стерилізації чи

асептичного процесу; вибір тарозакупорювальних засобів; стабільність готового продукту [104, 120].

Технологічний етап створення концентратів передбачає виконання низки досліджень, пов'язаних із такими завданнями:

1. Обґрунтування складу кислотного концентрату, яке охоплює вибір кількостей основних компонентів (іони натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-іони, глюкоза), підбір активних речовин для забезпечення необхідного рівня показника рН після змішування з розчином натрію гідрокарбонату (оцтова, лимонна, хлоридна, яблучна або інші кислоти). Також на даному етапі обирають співвідношення, в якому будуть змішувати кислотний концентрат з гідрокарбонатним концентратом і водою на кінцевому етапі приготування діалізного розчину безпосередньо перед процедурою ГД.

2. Розробка лабораторної технології концентратів, яка передбачає обґрунтування підготовки сировини, послідовності введення компонентів, підбір умов розчинення, перемішування, фільтрування.

3. Вивчення особливостей виготовлення лабораторних серій для того, щоб розробити заходи для перенесення технології, виявити й оцінити ризики у технологічному процесі, визначити критичні точки у технологічному процесі, опрацювати методики міжопераційного контролю.

4. Підбір тари.

5. Опрацювання трансферу у промислове виробництво і відповідно розробка промислової технології, яка охоплює обґрунтування класів чистоти приміщень й встановлення критичних точок технологічного процесу.

Ретельне обґрунтування і розроблення технології лабораторних і дослідно-промислових серій дозволяє зібрати достатню кількість теоретичних та експериментальних даних щодо обґрунтування підготовки сировини, послідовності введення компонентів на стадії приготування концентрату, підбору умов розчинення, перемішування, фільтрування, а отже, детальніше спрогнозувати виробничий процес

і його критичні точки й показники, опрацювати технологічну документацію для дослідно-промислових і промислових серій тощо [103].

Значна кількість бактерій у гемодіалізному розчині створює ризик бактеріємії або ендотоксемії для пацієнтів у зв'язку з можливим проходженням бактеріальних ендотоксинів через мембрану гемодіалізатора й відповідно через трансмембранну стимуляцію макрофагів і подальшу продукцію цитокінів, спровоковану ендотоксином або бактеріями [38, 170, 187, 192]. Вищі концентрації бактеріальних ендотоксинів можуть спричинити пірогенну реакцію. За низького рівня пірогени стимулюють вивільнення прозапальних цитокінів із моноцитів. Видалення бактеріальних продуктів із діалізного розчину зменшить навантаження на систему імунного захисту пацієнта. Межу вмісту ендотоксинів було визнано істотним критерієм якості води і діалізного розчину. Цю межу було визначено в ISO 23500-5:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies», оскільки кінцевий діалізний розчин має найбільший вплив на пацієнта і є комбінацією багатьох чинників, таких як мікробіологічна чистота концентрату, води і чистоти апаратів для діалізу й будь-яких відповідних систем розподілу [27, 165]. Встановлено, що вміст бактеріальних ендотоксинів у ЛЗ для парентерального застосування залежить від технологічного процесу, а також якості АФІ й води [25].

#### **4.2 Опрацювання лабораторної технології рідких кислотних концентратів для гемодіалізу**

Відповідно до концепції GMP щодо якості шляхом розробки, тобто системного підходу, який приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу [72], було опрацьовано технологію лабораторних серій концентратів для ГД.

Лабораторну технологію рідких кислотних концентратів для ГД опрацьовували в асептичних умовах (асептичний відділ Навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького), які є першою умовою

забезпечення якості стерильних розчинів і єдиною умовою виробництва стерильної продукції, яка не піддається кінцевій стерилізації в первинному пакуванні. Досліджувані серії концентратів готували з використанням матеріалів та методів, що запобігають мікробіологічному забрудненню.

Розрахунок наважок активних речовин на 1 л розчину відповідно до запропонованих складів, які наведено у п.3.3 розділу 3, здійснювали за такою формулою:

$$C_m = \frac{C_M \times M.m}{1000}$$

де  $C_m$  – концентрація активної речовини, г/л,

$C_M$  – концентрація активної речовини у концентраті, моль/л,

$M.m$  – молярна маса активної речовини, г/моль,

Рецептуру досліджуваних концентратів подано у табл. 4.1

Таблиця 4.1

#### Склад досліджуваних кислотних концентратів для ГД

Компонент	Кількість на 1000 мл концентрату, г				
	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4	Склад 5
Серії	10814 10416 10217	10418 20121	10121	30121	40121
Натрію хлорид	210,68	210,68	210,68	214,15	214,15
Калію хлорид	5,22	5,22	5,22	5,22	5,22
Магнію хлорид гексагідрат	3,56	3,56	3,56	3,56	3,56
Кальцію хлорид гексагідрат	11,5	9,59	9,59	9,59	9,59
Оцтова кислота льодяна	6,31	6,31	6,31	–	–
Натрію ацетат тригідрат	–	–	–	1,43	1,43
Кислота лимонна моногідрат	–	–	–	5,88	5,88
Глюкози моногідрат	–	38,46	–	–	38,46
Вода для ін'єкцій	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл

Виготовлення лабораторних серій концентратів для ГД охоплювало такі стадії: підготовчі роботи; приготування розчину; контроль якості приготовленого розчину; фільтрування та фасування розчину; закупорювання контейнерів; маркування; контроль якості готової продукції.

Важливим етапом для забезпечення кількісного вмісту кожного компоненту в межах критеріїв прийнятності є точний розрахунок і відважування кількості компонентів, тому на серію розчину для активних субстанцій-кристалогідратів (кальцію гексагідрату, магнію гексагідрату, глюкози моногідрату) коригували масу з урахуванням фактичного кількісного вмісту активної речовини за результатами вхідного контролю, а інші (натрію хлорид, калію хлорид, оцтова кислота, лимонна кислота) додавали без урахування кількісного вмісту активної речовини в сировині.

На етапі підготовчих робіт з метою депірогенізації прожарювали порошок натрію хлориду впродовж 2 год за температури 180 °C і товщині шару порошку не більше 6–7 см.

Під час опрацювання лабораторної технології концентратів для ГД як з оцтовою, так і з лимонною кислотами, враховували значення таких показників: послідовність завантаження компонентів на етапі приготування розчину, час і повнота розчинення, вибір фільтрувальних матеріалів і пакувальної тари для зберігання зразків.

Враховуючи те, що усі активні речовини досліджуваних концентратів є легкорозчинними і дуже легкорозчинними у воді [23], їх розчиняли за кімнатної температури (15–25 °C). Після додавання натрію хлориду, калію хлориду, магнію хлориду гексагідрату у вигляді солей та кальцію хлориду гексагідрату у формі 50 % розчину, оцтової кислоти або натрію ацетату і лимонної кислоти моногідрату (залежно від складу) розчин ретельно перемішували до повного розчинення речовин.

Кальцію хлорид гексагідрат використовували у формі 50 % розчину у зв'язку з його гігроскопічністю. Розчин кальцію хлориду стандартизували за допомогою рефрактометра, вимірюючи показник заломлення розчину. Під час стандартизації розчину було визначено середнє значення показника заломлення  $n$  у трьох

послідовних вимірюваннях (1,3860, 1,3862, 1,3864) і встановлено концентрацію розчину за формулою:

$$C = (1,3862 - 1,3330)/0,0018 = 49,3 \%$$

Аналогічно стандартизували розчини кальцію хлориду перед виготовленням всіх наступних серій. Відповідно до одержаних результатів, проводили розрахунок кількості розчину кальцію хлориду для виготовлення 1 л концентрованого розчину для ГД.

Оцтову кислоту додавали в останню чергу як леткий та пахучий АФІ.

Фільтрування розчину поєднували з одночасним розливом розчину в підготовлені простерилізовані скляні контейнери. Первинний контроль на відсутність механічних включень проводили одразу після розливу розчину в контейнери та закривання гумовими пробками. Переглянуті пляшки закупорювали алюмінієвими ковпачками і перевіряли на герметичність.

Стадії технологічного процесу лабораторних серій з приведенням показників міжопераційного контролю представлено на рис. 4.1.



Рис. 4.1 Технологічна схема виготовлення лабораторних серій рідких кислотних концентратів для ГД

### 4.3 Організація серійного виробництва концентратів для гемодіалізу

Якість закладається технологією і організацією виробництва, зокрема чистотою технологічних середовищ [71, 72]. Виготовлення продукту належної якості є результатом використання спеціально розроблених і кваліфікованих виробничих приміщень, а саме: чистих приміщень або асептичних зон виробничого процесу й обладнання, поєднаних із суворою програмою мікробіологічних випробувань, моніторингу й контролю [52, 120]. Одним з дієвих шляхів одержання готового препарату належної якості є процесно-аналітична технологія (process analytical technology – PAT), яка відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» є системою планування, аналізу й контролю виробництва за допомогою періодичних вимірювань критичних показників якості і функціональних характеристик сировини, оброблюваних матеріалів і процесів [52,74].

Опрацювання трансферу в промислове виробництво і відповідно розроблення промислової технології рідких кислотних концентратів передбачає масштабування технологічного процесу, організацію міжопераційного контролю, встановлення критичних точок технологічного процесу, а також визначення класів чистоти приміщень для виробництва концентратів і ризиків, у тому числі екологічних [103].

Основними факторами ризику контамінації концентратів під час приготування і транспортування до точок наповнення є: забруднення вихідних матеріалів; невідповідність конструкції реактора і комунікацій вимогам GMP; незадовільно виконані процедури очищення і стерилізації реакторів, через які можливі перехресні забруднення і забруднення готової продукції залишками детергентів; забруднення повітря; персонал [15, 71, 89, 102]. Для захисту від цих чинників ризику доцільно застосовувати: закриті реактори; методи очищення і стерилізації, у тому числі системи очищення на місці – CIP (*Clean-in-place*), і стерилізації на місці – SIP (*Sterilization-In-Place*); кількоступеневу фільтрацію розчинів, яка знижує біонавантаження продукту перед стерилізацією і утримує частинки [45, 102].

Відповідно до обов'язкового додатку 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» настанови з Належної виробничої практики продукцію, що не підлягає кінцевій стерилізації, необхідно готувати й фасувати в приміщенні класу А для асептичних умов, або готувати в приміщенні класу С за наявності ультрафільтрації. Роботи з пакувальними матеріалами після миття необхідно проводити в приміщенні класу D [72].

Сьогодні у всьому світі помітна тенденція до обмеження об'єму приміщень з очищеним повітрям. Зменшення об'єму очищення не тільки підвищує якість обробленого повітря, але є найбільш доцільним з економічної точки зору [52, 100]. Оскільки оптимальною формою випуску концентратів для ГД є полімерні каністри об'ємом 5–10 л), це унеможлиблює їх стерилізацію фізичними чи хімічними методами. Водночас застосування ультрафільтрів з розміром пор 0,22 мкм (стерилізуюча фільтрація), а також виявлена консервувальна дія, дозволяють понизити клас чистоти повітря у виробничому приміщенні, тобто готувати концентрати у виробничих приміщеннях класу С повітряного середовища, що забезпечить достатньо низький рівень ризику контамінації частками і мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та стерилізації [14, 72, 108].

Запропоновано технологічну схему промислового виробництва рідких кислотних концентратів для ГД, яка містить основні стадії, характерні для виробництва інфузійних розчинів, і показники якості, які необхідно контролювати в процесі виготовлення (рис. 4.2).

Допоміжні роботи охоплюють санітарну підготовку виробництва, а саме: підготовку повітря виробничих приміщень, технологічного обладнання, технологічного одягу й персоналу. На цьому етапі обов'язково контролюють температуру й вологість повітря виробничих приміщень, а також чистоту повітря за кількістю мікроорганізмів і часток на відповідність концентрації аерозольних часток у повітрі «чистих» виробничих приміщень.

Для виробництва рідких кислотних концентратів використовують сировину й матеріали, які пройшли вхідний контроль за показниками специфікацій вхідного контролю, після видачі дозволу відділом контролю якості на використання.

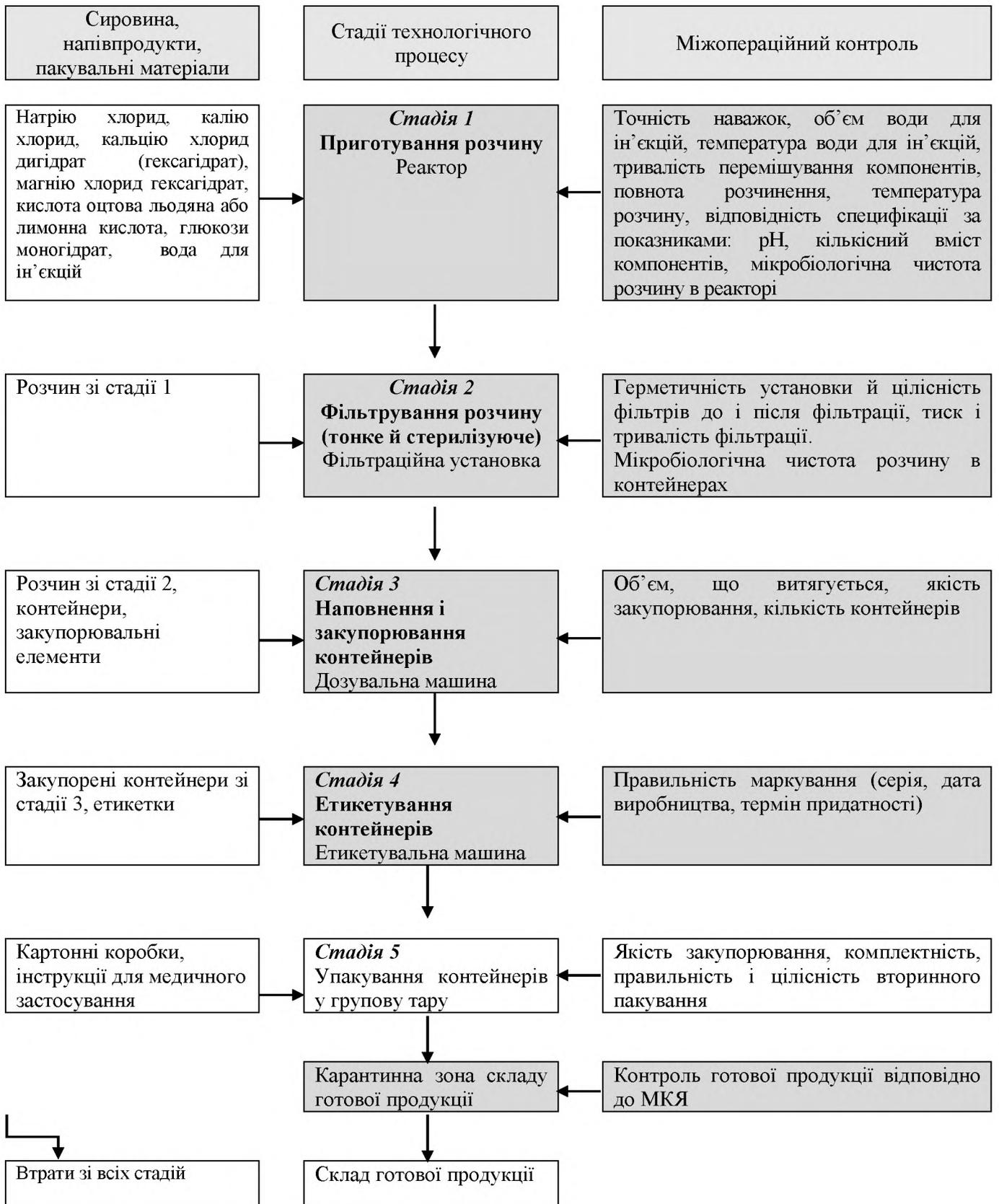


Рис. 4.2. Блок-схема виробництва рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою кислотою

Забруднення первинної упаковки зазвичай видаляються або знищуються під час миття і сухожарової стерілізації, а полімерних контейнерів – під час миття і газової стерілізації [102, 114]. Однак у випадку контейнерів для ГД газу стерілізацію застосовувати недоцільно, зважаючи на значну токсичність цього методу і необхідність тривалої дегазації. Для стерілізації контейнерів великого об'єму (5 л і більше) існує високий ризик залишкових кількостей етиленоксиду, що може негативно впливати на пацієнта з ХХН [114].

Матеріали первинного пакування (полімерні контейнери й закупорювальні елементи) готують у приміщеннях класу чистоти D, на кінцевому етапі підготовки – промивають водою такої самої якості, що й для приготування концентратів. Підготовлені контейнери і закупорювальні засоби переміщують у приміщення чистоти C з ламінарним потоком класу чистоти C на машину для наповнення.

Кількості активних речовин (субстанцій-кристалогідратів: кальцію дигідрату або кальцію гексагідрату, магнію гексагідрату, глюкози моногідрату) коригують на серію розчину з урахуванням фактичного кількісного вмісту основної речовини за результатами вхідного контролю. Інші додають без урахування кількісного вмісту (натрію хлорид, калію хлорид, оцтову або лимонну кислоту і натрію ацетат). Сировину зважують у приміщенні приготування розчинів, а фактичні показники маси зважених активних речовин фіксують у протоколі.

Розчин готують у приміщенні класу C. Реактор наповнюють водою для ін'єкцій на 2/3 від запланованого об'єму, додають натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат, глюкози моногідрат і кислоту оцтову льодяну. Розчин перемішують 25–30 хв для повного розчинення компонентів і гомогенізації. Доводять об'єм розчину у реакторі водою для ін'єкцій до заданого об'єму. Після регламентного часу перемішування з крану, який є на трубопроводі під реактором, відбирають пробу напівпродукту для контролю таких показників: опис, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, значення рН, кількісне визначення хлоридів, суми іонів кальцію та магнію, іонів кальцію; глюкози, оцтової кислоти. Діапазон кількісного вмісту компонентів під час технологічного процесу повинен

бути в межах 96,6 %–103,4 % для гарантованого забезпечення вмісту компонентів від 95 % до 105 % протягом зберігання, враховуючи вимоги до невизначеності методики аналізу (1,6 %). За умови позитивного результату проміжного контролю розчин передають на стадію «Фільтрування розчину».

Концентрати фільтрують і фасують у приміщенні класу А. Після приготування розчину доцільно здійснити попереднє (тонке) фільтрування для збільшення тривалості функціонування стерилізуючих фільтрів. Стерилізація ультратонким фільтруванням дозволяє очистити розчини від будь-яких механічних частинок і мікроорганізмів, а для термолабільних засобів цей метод залишається єдиною можливим методом одержання стерильного продукту [14, 72]. Розчин, який пройшов крізь стерилізуючий фільтр, не містить мікроорганізмів, як живих, так і загиблих, на відміну від фінішної стерилізації, під час якої мікроорганізми гинуть, але залишаються в розчині [102]. Для такого фільтрування пропонуємо використовувати установки, до складу яких входять ємкість із розчином, тримач мембранного фільтра, ємкість для фільтрату і джерело надлишкового тиску. Якість фільтрування необхідно оцінювати мікробіологічними методом, наприклад, прямим посівом проби фільтрату на поживні середовища. Вважаємо, що ультратонка фільтрація поряд з асептичними умовами виготовлення (виробництво в класифікованих приміщеннях) дозволить отримувати кислотні концентрати з достатньо низьким рівнем мікробіологічного забруднення.

Перед наповненням контейнерів систему дозування промивають приготуванням концентратом для ГД, який потім зливають в каналізацію після відповідного розведення. Підготовлені контейнери наповнюють профільтрованим розчином в об'ємі, що перевищує на 2% номінальний, і закупорюють. Об'єм наповнення періодично контролюють зважуванням наповненого контейнера на вагах. Зважування використовують як альтернативу до фармакопейного фармако-технологічного випробування об'єму, що витягається. Фармакопейну методику можна віднести до руйнівних методів контролю, оскільки після його проведення вміст контейнера підлягає знищенню, збільшуючи кількість відходів.

Наповнені контейнери передають на стадію нанесення етикетки, яка серед інших елементів маркування обов'язково містить номер серії і термін придатності. Останньою стадією технологічного процесу є упакування в групову тару і розміщення в карантинну зону складу готової продукції до моменту одержання дозволу на реалізацію на підставі позитивного результату контролю якості за показниками відповідно до МКЯ і перевірки технологічної документації (протоколи).

Критичними точками, операціями й стадіями виробництва рідких кислотних концентратів, визначеними нами, є:

- точність наважок відповідних активних субстанцій, об'єм води для ін'єкцій у реакторі на етапі дозування компонентів;
- точність набору води для ін'єкцій у реактор, температурні показники, порядок завантаження компонентів, час перемішування, термін зберігання розчину, відбір проб на стадії приготування розчину;
- випробування фільтрів;
- правильність налаштувань дозувальної машини, герметичність закупорювання контейнерів на стадії наповнення і закупорювання;
- правильність нанесення маркування на стадії маркування й пакування.

*Підбір первинного упакування.* Контейнери для концентратів, включно з закупорювальними елементами, не повинні взаємодіяти хімічно, фізично чи іншим способом з концентратом, а система «контейнер-закупорювальний елемент» повинні підтримувати мікробіологічну якість та об'єм вмісту [27, 113]. Контейнери можуть бути пластиковими (твердими, напівтвердими або гнучкими) або скляними [146]. Зазвичай для упакування виробники використовують полімерні каністри об'ємом 5, 6, 10 л або 20 л, зокрема, виготовлені з поліетилену. Закупорювальна кришка повинна мати запобіжник для контролю герметичності закриття й першого відкриття. Полімерні контейнери, порівняно зі скляними, мають переваги завдяки невеликій масі й міцності під час транспортування. З метою обрання певного виду полімерних контейнерів як первинного пакування для гемодіалізних концентратів, підтвердження сумісності й відсутності негативного впливу контейнера на якість його вмісту проводять наступні випробування: контроль відсутності змін фізичних

характеристик, оцінка будь-яких втрат або приросту через проникнення, визначення змін рН, оцінка змін, викликаних впливом світла, хімічні випробування і, якщо необхідно, біологічні випробування. Обов'язковим є тестування, яке передбачає визначення потенційного вимивання полімерного матеріалу під час тривалого зберігання, а також довготривалої стабільності рецептури у фасованому вигляді [22, 113, 120].

#### **4.4 Визначення екологічних ризиків у промисловому виробництві концентратів для гемодіалізу та шляхів їх зниження**

Під час розробки фармацевтичної продукції необхідно проводити не тільки дослідження, пов'язані з розробкою складу й технології, а й аналізувати небезпеку, яку може спричинити продукція, яку планують впроваджувати в серійне виробництво, вивчати токсикологічні і фізико-хімічні властивості компонентів продукту і самого продукту, опрацьовувати заходи для мінімізації ризику, план на випадок надзвичайних ситуацій тощо. У процесі трансферу технології розробляють план аудиту екологічної безпеки підприємства. Тому ми аналізували головні екологічні ризики, пов'язані з розробленням і впровадженням у серійне виробництво кислотних концентратів для ГД, опрацьовували характеристики профілю небезпеки цих концентратів як джерела фармацевтичних відходів [103].

Для визначення екологічних ризиків під час промислового виробництва рідких кислотних концентратів необхідно врахувати, які саме чинники формуватимуть рівень екологічної безпеки і можуть призвести до виникнення ситуації з відповідними негативними наслідками для навколишнього середовища й людини.

На нашу думку, саме під час серійного виробництва об'єм фармацевтичних відходів може бути найбільшим. Для встановлення ризиків у промисловому фармацевтичному виробництві необхідно визначити профіль небезпеки відходів. Відходи кислотних концентратів для ГД є відходами фармацевтичної промисловості, за агрегатним станом – рідини, суміші солей у високій концентрації, які суттєво підвищують мінералізацію стічних вод у разі потрапляння в них без відповідного розведення.

Під час опрацювання складу і технології концентратів для ГД є залишки лабораторних серій, зразки для арбітражного зберігання й вивчення стабільності, а під час серійного промислового виробництва – залишки неякісної, нереалізованої, протермінованої або повернутої продукції, включно з протермінованими АФІ й допоміжними речовинами, зразки для арбітражного зберігання тощо.

Для запобігання несанкціонованому скиданню й розміщенню відходів, що може створювати небезпеку для навколишнього природного середовища і здоров'я людини прийнято Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», відповідно до якого, підприємства зобов'язані утримувати надані в користування чи належні їм на праві власності земельні ділянки і території згідно зі санітарними нормами і забезпечувати лабораторний контроль за виконанням вимог щодо безпеки використання (зберігання, транспортування тощо) шкідливих для здоров'я речовин та матеріалів, які утворюються внаслідок їх діяльності (викидів, відходів, готової продукції тощо) [31].

У процесі проведення досліджень було запропоновано схему фармацевтичних відходів, які утворюються під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва і медичного застосування кислотних розчинів для ГД (рис. 4.3).

*Аналіз екологічного ризику* – це систематичне використання інформації про ризик, порівняння його з прийнятним ризиком, обґрунтування раціональних заходів захисту [51, 119].

Ризики поділяють на реальні і потенційні. Ризик реальний – це ймовірність деякої негативної події, зумовленої наявністю реального, безперервного або періодично активного шкідливого чинника. Водночас потенційний ризик – це ймовірність деякої негативної події, зумовленої наявністю потенційного чинника [51]. Серед реальних ризиків ми розглядаємо наявність залишків лабораторних і дослідно-промислових серій на підприємстві, арбітражні зразки промислових серій, зразки промислових серій після аналізу тощо. До потенційних ризиків ми віднесли протерміновані лікарські речовини, неякісну, нереалізовану, протерміновану або повернуту продукцію, продукцію з пошкодженою упаковкою, зокрема під час транспортування (табл. 4.3 ).



Рис. 4.3 Фармацевтичні відходи, що утворилися під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва і медичного застосування кислотних розчинів для ГД

Таблиця 4.3

**Реальні й потенційні екологічні ризики і їх зменшення у виробництві кислотних концентратів для ГД**

<b>Ризики</b>	<b>Шляхи зменшення ризику</b>
1	2
<i>Потенційні</i>	
Протерміновані лікарські і допоміжні речовини	Внесення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій; опрацювання заходів із використання реактивів в інших галузях народного господарства
Неякісна продукція	Опрацювання заходів відповідно до вимог належної виробничої практики для зведення до мінімуму виробництва неякісної продукції
Нереалізована продукція	Внесення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій; опрацювання заходів для мінімізації чинників, які спричиняють протермінованість продукції
Протермінована продукція	
Повернута продукція	Опрацювання заходів для прийняття рішень стосовно повернутої продукції

Продовж. табл. 4.3

1	2
<i>Реальні</i>	
Залишки лабораторних і дослідно-промислових серій на підприємстві	Зменшення кількості контейнерів у цих серіях
Арбітражні зразки промислових серій	Зменшення їхньої кількості, що відповідно породжує ризик невідповідності готової продукції вимогам МКЯ як під час випуску, так і під час розгляду рекламацій
Зразки промислових серій після аналізу тощо	Розведення водою з наступним контролем концентрації хлоридів у стічних водах; опрацювання заходів із використання відходів для переробки
Промивні води обладнання	Контроль концентрації хлоридів у стічних водах

Оскільки ризик вважають прогностичною категорією [5], то необхідно прогнозувати як ризики, так і їх мінімізацію. На сьогодні розглядають дві концепції зменшення екологічних ризиків. Відповідно до першої концепції ризики необхідно знижувати саме через усунення небезпечного явища, зокрема і техногенного навантаження на природне середовище, використовуючи для цього технічні засоби і заходи щодо охорони природи. Другу концепцію пов'язують зі зменшенням екологічного ризику шляхом оптимізації соціально-економічних умов і таким чином підвищення стійкості населення до цього ризику [51].

За головною парадигмою теорії ризиків уникнення одного ризику породжує виникнення іншого. Таким чином, зменшення кількості арбітражних зразків породить ризик неприйняття адекватного рішення за умови забракування серії за одним або кількома показниками, тобто може виникнути ситуація, коли буде недостатньо зразків для переконтролю і, отже, прийняття рішення.

Запропоновано стадії управління ризиками щодо фармацевтичних відходів під час виробництва кислотних концентратів ГД:

- визначення профілю безпеки кислотних концентратів для навколишнього середовища;
- виявлення ризиків, а також поповнення знань про профіль безпеки;
- планування й впровадження заходів із мінімізації ризиків;
- оцінка ефективності заходів із зниження ризиків.

Отже, відповідно до першої концепції зниження ризиків на підприємстві повинні бути розроблені заходи для запобігання виникненню потенційних ризиків (наприклад, залишки протермінованої чи виробництва неякісної продукції), а також заходи для зменшення небезпеки від реальних ризиків.

Основна проблема фармацевтичних відходів рідких кислотних концентратів для ГД пов'язана з мінералізацією природних і стічних вод у зв'язку з можливим потраплянням великої кількості хлоридів у стічні води і міську каналізаційну мережу або зливну каналізацію. Численні дослідження свідчать про несприятливий вплив на водні об'єкти ЛЗ, які потрапляють у них разом зі стічними водами [5, 7, 11, 91]. Фармацевтичні відходи негативно впливають на екосистеми, потрапляючи у навколишнє середовище й стічні води, а скид промислових стічних вод і високомінералізованих вод зумовлює зростання вмісту солей у водоймах промислових регіонів східної, південної та центральної України. Тому проблема демінералізації природних і стічних вод, переробка відпрацьованих розчинів із високим вмістом солей є актуальною проблемою сьогодення [103].

Відповідно до Водного кодексу України вторинні водокористувачі скидають стічні води у водні об'єкти на підставі дозволів на спеціальне водокористування. Однак вони не повинні скидати у стічні води промислову сировину, реагенти, напівпродукти й кінцеві продукти в кількості, яка перевищує встановлені нормативи технологічних відходів. Згідно з Правилами приймання стічних вод до систем централізованого водовідведення для безпечного їх відведення й очищення на каналізаційних очисних спорудах максимально допустиме значення вмісту хлоридів ( $\text{Cl}^-$ ) і/або концентрація в пробі стічних вод становить  $350 \text{ мг/дм}^3$ , а показник рН середовища повинен знаходитися в межах 6,5–9,0 [69].

Згідно з наказом МОЗ України від 24.04.2015 № 242 «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» знешкодження відходів ЛЗ – це зменшення чи усунення небезпечності відходів ЛЗ шляхом механічного, фізико-хімічного чи біологічного оброблення. Конкретні методи в наказі не зазначені.

Для зменшення навантаження на природне середовище, зокрема на стічні води, можна використати метод розведення концентратів водою. Було опрацьовано методику усунення небезпечності відходів рідких кислотних концентратів шляхом фізико-хімічного оброблення, а саме розведення їх водою для приведення концентрації хлоридів до максимально допустимого значення їх вмісту в стічних водах.

Уміст хлорид-іонів у досліджуваних концентратах різний залежно від складу і становить: 3815,0 ммоль/л – у складі 1, 3797,5 ммоль/л – у 2 і 3, 3871 ммоль/л – у 4 і 5 складах.

Мінімальну кратність розведення водою для досягнення цільового показника концентрації хлорид-іонів у стічних водах 0,35 г/л можна розрахувати за формулою:

$$V = \frac{C_{ct} - 0,35}{0,35}$$

де, V – об'єм води для розведення 1 л концентрату, л,

C – фактична концентрація хлорид-іонів у концентраті, г/л,

0,35 – максимально допустима концентрація хлорид-іонів у стічних водах, г/л.

Таким чином для приведення вмісту хлоридів до максимально допустимого значення їх концентрації в стічних водах необхідно 1 л концентрату розвести водою в певну кількість разів, яка буде залежати від фактичної концентрації. За умови, що вміст хлоридів у концентратах становить 100 %, об'єм води для розведення концентратів наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

#### Об'єм води для розведення відходів концентрату

Склад	Вміст хлоридів у концентраті		Об'єм води для розведення 1 л концентрату, л
	ммоль/л	г/л	
1	3815,0	135,24	385,4
2, 3	3797,5	134,62	383,6
4, 5	3871,0	137,23	391,1

За відсутності можливості використання води у таких кількостях підприємство повинне укласти угоди з організаціями, які мають ліцензію на переробку відходів.

Одним з можливих заходів зменшення негативної дії потенційних і реальних ризиків є переробка відходів кислотних концентратів із метою отримання інших продуктів [103]. В процесах електрохімічної переробки хлоридних концентратів можна одержати розчини окиснених сполук хлору, які придатні для дезінфекції та знезараження води. Наявність в іонів жорсткості (кальцію, магнію) підвищує ефективність окиснення хлоридів за рахунок більшої стійкості гіпохлоритів, хлоритів та хлоратів кальцію [15, 16].

Таким чином, після електролізу протермінованих кислотних концентратів, що містять хлориди натрію, калію, кальцію, магнію, в електролізері можна отримати розчин суміші лугів (натрію гідроксиду, калію гідроксиду і кальцію гідроксиду), магнію гідроксиду й активний хлор, який виділяється у вигляді газу. Хлор, поглинений лугом або суспензією вапна, утворюватиме натрію або кальцію гіпохлорит, який в подальшому може бути використано з метою обробки води.

#### Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що технологічний процес виробництва концентратів впливає на якість кінцевого діалізного розчину і передусім має забезпечувати мінімальний ступінь мікробної контамінації концентратів. До виробництва розчинів для ГД потрібно застосовувати концепцію асептичного процесу, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами.

2. Визначено особливості виготовлення лабораторних серій кислотних концентрату для ГД: необхідність виготовлення в асептичних умовах, депірогенізація натрію хлориду, введення кальцію хлориду у формі 50 % розчину, додавання оцтової кислоти в останню чергу.

3. Запропоновано технологічну блок-схему виробництва кислотних концентратів з урахуванням класу приміщень: приготування концентратів для ГД необхідно здійснювати в приміщенні класу С, наповнення контейнерів – у зоні класу А з навколишнім простором класу С для того, щоб забезпечити низький рівень ризику контамінації механічними частками і мікроорганізмами. До критичних точок

технологічного процесу віднесено масу наважок активних субстанцій, об'єм води для приготування розчину, температурні показники, порядок завантаження компонентів, час перемішування, термін зберігання розчину в реакторі, відбір проб, випробування фільтрів, правильність налаштувань дозувальної машини, герметичність закупорювання контейнерів і правильність нанесення маркування.

4. Представлено схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва й медичного застосування. Встановлено, що найбільшу небезпеку для навколишнього середовища відходи рідких кислотних концентратів становлять у зв'язку з високим вмістом хлорид-іонів. Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД і шляхи їх мінімізації. З метою усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів запропоновано методику розведенням водою або електролізом для отримання вторинних продуктів.

Результати досліджень розділу 4 наведено в таких публікаціях:

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.
2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.
3. Koretska A. M., Dilaj N. V. The development of laboratory technology of the concentrated solution for haemodialysis. *Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and students (23 April 2015)*. Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. P. 200–201.
4. Hudz N. I., Koretska A. M., Korytniuk R. S. Some aspects of the pharmaceutical development of dialysis solutions. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and*

*biotechnology*: proceedings of International Scientific Congress, Lviv, 29 September–2 October 2015. Lviv, 2015. P. 39.

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

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

## РОЗДІЛ 5

### ОПРАЦЮВАННЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

#### 5.1 Обґрунтування специфікаційних вимог до рідких кислотних концентратів для гемодіалізу

Виробник концентратів не може контролювати кінцевий розчин для ГД [27], оскільки якість кінцевого розчину залежить від фізико-хімічних, мікробіологічних показників якості концентратів, води, яку використовують для виготовлення діалізного розчину, а також чистоти апаратів для діалізу і будь-яких відповідних систем розподілу. Тому значна увага в технологічному процесі надається якості концентратів, з яких готують діалізні розчини. Якість концентратів для ГД забезпечують під час їх розробки і технологічного процесу промислових серій.

Методи і відповідні методики контролю якості обирають на стадії фармацевтичної розробки відповідно до завдань контролю виробничих стадій, контролю якості готової продукції, вхідного контролю субстанцій, допоміжних речовин і матеріалів [8, 18].

Важливим етапом розробки рідких кислотних концентратів для ГД було обґрунтування показників якості й критеріїв прийнятності. Показники якості досліджуваних концентратів і межі їх прийнятності встановлювали згідно з вимогами монографії «Розчини для ГД» ЄФ і ДСТУ EN 23500-4:2019 «Підготовка та контролювання якості рідини для гемодіалізу та супутньої терапії. Частина 4. Концентрати для гемодіалізу та супутньої терапії». Специфікаційні характеристики, внесені до МКЯ, наведено в табл. 5.1.

Межі кількісного вмісту всіх компонентів концентратів для ГД встановили в діапазоні від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту, оскільки згідно з положеннями Настанови з якості 42-3.2:2004 максимально допустиме відхилення вмісту активних речовин у готових ЛЗ на момент його виробництва, яке прийнятне без обґрунтування, не повинно перевищувати  $\pm 5\%$  [18, 73]. Проте залишається для дискусії питання

фармакопейної регламентації іонів натрію в достатньо вузькому діапазоні: 97,5% – 102%, за наявності ширших меж для хлорид-аніонів як основного компонента [18, 146]. Тобто регламентування вмісту для катіонів і аніонів тієї самої речовини (натрію хлориду) відрізняється.

Контроль вмісту ендотоксинів у концентраті як складової діалізних розчинів необхідний, щоб запобігти пірогенним реакціям у пацієнта під час діалізу [27, 146].

Таблиця 5.1

### Специфікаційні показники контролю якості досліджуваних концентратів

Показник	Допустимі межі	
	Концентрати (склад 1-3)	Концентрати (склад 4-5)
<b>Опис</b>	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина
<b>Ідентифікація:</b>	Реакція (с) на натрій Реакція на калій (b) Реакція на кальцій (с) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (а) на хлориди Реакція на ацетати Реакція на глюкозу з мідно-цитратним розчином	Реакція (с) на натрій Реакція на калій (b) Реакція на кальцій (с) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (а) на хлориди Реакція на ацетати Реакція на цитрат-іони Реакція на глюкозу з мідно-цитратним розчином
<b>Прозорість розчину</b>	Прозорий	Прозорий
<b>Кольоровість розчину</b>	Концентрати без глюкози – безбарвні; У глюкозовмісних концентратів забарвлення має бути не інтенсивнішим за еталон Y <sub>7</sub>	
<b>рН</b>	Від 2,0 до 3,5	
<b>Алюміній</b>	Не більше ніж 0,1 мг/л	
<b>Об'єм, що витягається</b>	Не менший за номінальний об'єм, зазначений на контейнері	
<b>Мікробіологічна чистота</b>	ТАМС: не більше 10 КУО/мл ТУМС: не більше 10 КУО/мл	
<b>Бактеріальні ендотоксини</b> або <b>Пірогени</b>	Граничний вміст ендотоксинів має бути менше, ніж 0,5 МО/мл  Має бути апірогенний	
<b>Кількісне визначення</b>		
іонів натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-іонів, оцтової кислоти, лимонної кислоти, глюкози	Від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	

## 5.2 Якісний аналіз складу концентратів для гемодіалізу

Іони ідентифікували відповідно до методик монографії ЄФ «Розчини для ГД», реакцій ідентифікації на іони, наведених у ДФУ, або альтернативних методик.

Залежно від компонентного складу досліджувані концентрати давали наступні реакції на катіони й аніони:

- натрій (реакція с, ДФУ 2.3.1): під час внесення у безбарвне полум'я пальника графітової палички, змоченої концентратом, полум'я забарвлювалося в жовтий колір.

- калій (реакція b, ДФУ 2.3.1): за наявності оцтової кислоти, після додавання розчину натрію кобальтинітриту негайно утворювався осад жовтого або оранжево-жовтого кольору.

- кальцій: після додавання амонію оксалату утворювався білий осад (кальцію оксалат). Після додавання *оцтової кислоти розведеної* або *аміаку розчину Р* осад не розчинявся, а після додавання *І М розчину хлористоводневої кислоти Р* утворювався прозорий розчин (осад кальцію оксалату розчинявся).

- магній: з розчином титанового жовтого за наявності розчину натрію гідроксиду з'являлося рожеве забарвлення.

- ацетат-іони: реакція b – за умови послідовного додавання розчину нітрату лантану, йоду й розведеного аміаку й нагріванні до кипіння через кілька хвилин випадав синій осад або з'являлося темно-синє забарвлення.

- хлорид-іони: реакція a – утворення білого осаду срібла хлориду після додавання розчину срібла нітрату за наявності розведеної нітратної кислоти.

- глюкоза: з мідно-цитратним розчином за нагрівання утворювався осад цегляно-червоного кольору.

- цитрат-іони: під час кип'ятіння після упарювання з концентрованим розчином кальцію хлориду утворювався білий осад, розчинний у *хлористоводневій кислоті розведеній Р*.

Для ідентифікації глюкози в кислотних концентратах було запропоновано реакцію з мідно-цитратним розчином (реактивом Бенедикта), який є сумішшю міді сульфату, розчину натрію карбонату і натрію цитрату. У цьому реактиві іони

двовалентної міді стабілізовано в лужному розчині цитрат-іоном. Під час окиснення глюкози до глюконової кислоти поява цегляно-червоного осаду міді (I) оксиду свідчить про наявність структури моносахариду легкоокиснюваної альдегідної групи. Реакція з мідно-цитратним розчином також лежить в основі фармакопейної методики кількісного визначення глюкози в концентрованих розчинах для ГД, рекомендованої ЄФ в монографії «Розчини для ГД».

У досліджуваних концентратах було одержано наступні позитивні якісні реакції, які показано в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

### Результати проведення реакцій ідентифікації у досліджуваних концентратах

Компонент	Серія							
	10814	10416	10217	10418	10121	20121	30121	40121
іони натрію	+	+	+	+	+	+	+	+
іони калію	+	+	+	+	+	+	+	+
іони кальцію	+	+	+	+	+	+	+	+
іони магнію	+	+	+	+	+	+	+	+
хлорид-іони	+	+	+	+	+	+	+	+
ацетат-іони	+	+	+	+	+	+	+	+
цитрат-іони	-	-	-	-	-	-	+	+
глюкоза	-	-	-	+	-	+	-	+

Примітка. «+» – реакція позитивна

## 5.3 Опрацювання альтернативних методик кількісного аналізу

### 5.3.1 Визначення хлорид-аніонів

Хлорид-іони, які є складовою частиною натрію хлориду, становлять залежно від складу близько 95 % від загальної кількості хлоридів у концентраті. У Європейській фармакопеї для кількісного визначення хлорид-іонів у розчинах для ГД наведено метод Фольгарда, який передбачає два титровані розчини і розчинник дибутилфталат [146].

Унаслідок проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю запропоновано дві альтернативні методики прямого аргентометричного методу для швидкого кількісного визначення хлоридів у концентрованих розчинах для ГД [107].

Відповідно до загальної статті 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань», максимально допустима невизначеність методики кількісного визначення готового лікарського засобу з допусками вмісту  $\pm 5.0\%$  становить  $\max \Delta_{As} = 0,32 \times 5,0 = 1,6\%$  (ДФУ 2.0). Цю величину і значення  $RSD \leq 2\%$  було покладено в основу озробки і оцінки альтернативних методик

У концентраті (серія 10814) методом Мора було визначено 98,23 % хлоридів від номінального вмісту 3815 ммоль/л, потенціометричним методом – 96,85 %. Як свідчать дані таблиці 5.3 різниця середніх результатів є статистично значущою, проте не перевищує повної невизначеності аналізу ( $\Delta_{As} \leq 1,6\%$ ), що свідчить про можливість використання двох методик.

Таблиця 5.3

#### Результати кількісного визначення хлоридів у концентраті (серія 10814)

№ випробування	Вміст хлорид-іонів, %		$\Delta \bar{X} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$ $\Delta_{As} \leq 1,6\%$
	метод Мора	з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності	
1	97,26	96,77	–
2	98,02	96,71	–
3	98,65	97,07	–
4	98,97	96,85	–
$\bar{X} \pm SD$	98,23 $\pm$ 0,75	96,85 $\pm$ 0,16	1,38
$\bar{X} \pm RSD$	98,23 $\pm$ 0,76	96,85 $\pm$ 0,17	

Методику прямого аргентометричного титрування використовували для контролю якості лабораторних серій кислотних концентратів за показником «Кількісний вміст хлорид-іонів» після виготовлення і протягом зберігання.

Таблиця 5.4

#### Результати кількісного визначення хлоридів у кислотних концентратах для ГД

Серія	Заявлений вміст, ммоль/л	Вміст хлорид-іонів			RSD, %
		ммоль/л $\pm$ СВ	% $\pm$ СВ	SD, %	
1	2	3	4	5	6
10814	3815,0	Після виготовлення			
		3747,3 $\pm$ 22,3	98,23 $\pm$ 0,59	0,75	0,76

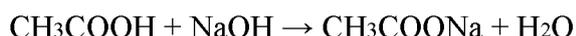
Продовж. табл. 5.4

1	2	3	4	5	6
		Через 12 міс.			
		3770,6 ± 12,6	98,84 ± 0,23	0,46	0,47
		Через 24 міс.			
		3786,7 ± 8,89	99,26 ± 0,23	0,32	0,33
10416	3815,0	Через 24 міс.			
		3886,4 ± 34,09	101,87 ± 0,89	1,23	1,21
10217	3815,0	Після виготовлення			
		3784,1 ± 5,20	99,19 ± 0,14	0,20	0,20
		Через 12 міс.			
		3812,0 ± 2,67	99,92 ± 0,07	0,11	0,11
		Через 24 міс.			
		3794,7 ± 8,73	99,47 ± 0,23	0,31	0,31
10418	3797,5	Після виготовлення			
		3801,3 ± 1,78	100,10 ± 0,04	0,06	0,06
		Через 12 міс.			
		3786,2 ± 14,01	99,71 ± 0,38	0,52	0,52
		Через 36 міс.			
		3824,84 ± 7,03	100,70 ± 0,17	0,24	0,24
10121	3797,5	Після виготовлення			
		3768,3 ± 8,84	99,23 ± 0,22	0,29	0,29
		Після виготовлення			
20121	3797,5	3748,8 ± 8,80	99,72 ± 0,24	0,30	0,30

### 5.3.2 Кількісне визначення оцтової кислоти

У монографії ЄФ на розчини для ГД наведено методику визначення ацетат-аніонів зворотнім кислотно-основним потенціометричним титруванням, проте відсутня методика визначення ацетат-іонів у формі оцтової кислоти в кислотних концентратах [146].

Оцтова кислота є одноосновною слабкою кислотою [111]. Для визначення оцтової кислоти в концентратах для ГД запропоновано методику прямого алкаліметричного титрування, в основі якого лежить реакція нейтралізації [109]:



Як титрант використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду, титр якого встановлювали титруванням 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти за наявності фенолфталеїну або потенціометрично, залежно від використовуваної методики для визначення вмісту оцтової кислоти.

Точку еквівалентності можна визначати потенціометричним методом або за

зміною забарвлення індикатора. Як індикатор обрали фенолфталеїн ( $pT=9$ ), який змінює колір з безбарвного до світлофіолетового, оскільки в кінці титрування показник рН реакційної суміші становить близько 9 [111].

Під час опрацювання методики визначення оцтової кислоти з фіксацією точки еквівалентності потенціометричним методом підбирали розведення концентрату для ГД, умови титрування (швидкість перемішування магнітною мішалкою, зокрема). Для фіксування зміни електрорушійної сили ( $\Delta E$ , mV) використовували рН-метр.

До 7 мл концентрату додавали 13 мл води очищеної і титрували 0,1 розчином натрію гідроксиду. Поблизу точки еквівалентності додавали титрант по 0,05 мл. Після додавання кожної порції титранту за допомогою рН-метра зазначали величину електрорушійної сили. Точне значення об'єму титранту в точці еквівалентності визначали за допомогою графіків залежності  $\Delta E/\Delta V$  від об'єму доданого титранту  $V$  (рис. 5.1).

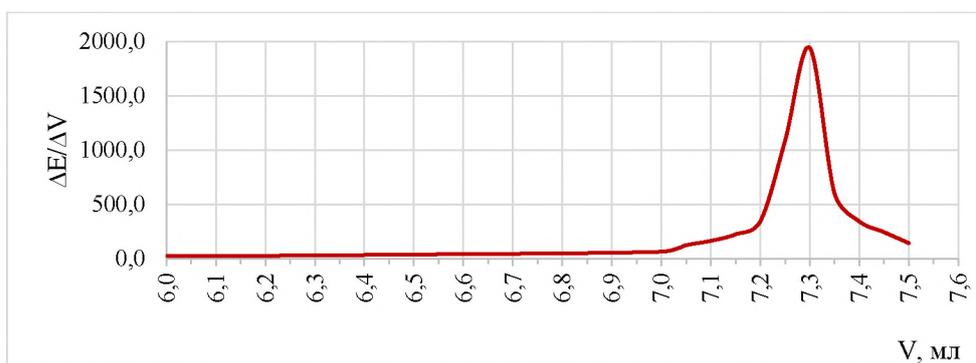


Рис. 5.1 Диференціальна крива потенціометричного титрування оцтової кислоти у концентраті для ГД

Результати визначення кількісного вмісту оцтової кислоти для різних серій методом потенціометричного титрування наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Результати кількісного визначення оцтової кислоти в кислотному концентрованому розчині**

№ випробування	Вміст оцтової кислоти (від заявленого вмісту 105 ммоль/л)			
	серія 10814		серія 10416	
	ммоль/л	у %	ммоль/л	у %
1	102,51	97,62	94,09	89,6
2	101,81	96,96	94,09	89,6
3	102,51	97,62	94,09	89,6
X ± SD	102,28 ± 0,31	97,4 ± 0,29	94,09 ± 0	89,6 ± 0

У процесі дослідження встановлено, що кількісний вміст оцтової кислоти в лабораторних серіях концентратів для ГД, окрім серії 10416, знаходився в допустимих межах (від 99,75 ммоль/л до 110,25 ммоль/л) і становив 96,83–99,6 % від заявленого вмісту (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Результати кількісного визначення оцтової кислоти у кислотних концентратах для ГД**

Серія	Вміст оцтової кислоти (від заявленого вмісту 105 ммоль/л)								$\Delta\bar{X} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$ $\Delta_{As} \leq 1,6\%$	рН
	за фенолфталеїном				потенціометрично					
	ммоль/л± СВ	$\bar{X}_1 \pm$ СВ, %	SD, %	RSD, %	ммоль/л± СВ	$\bar{X}_2 \pm$ СВ, %	SD, %	RSD, %		
10814	через 24 міс.				через 24 міс.					
	101,9 ± 0,18	97,05 ± 0,17	0,24	0,25	102,28 ± 0,31	97,4 ± 0,29	0,38	0,39	0,38	2,28 ± 0,05
10416	після виготовлення				після виготовлення					
	93,77 ± 0,31	89,30 ± 0,30	0,39	0,44	94,34 ± 0,32	89,85 ± 0,30	0,39	0,43	0,55	2,78 ± 0,05
	через 24 міс.				через 24 міс.					
	93,44 ± 0,31	88,67 ± 0,42	0,60	0,68	94,09 ± 0	89,6 ± 0	0	0	0,93	2,38 ± 0,05
10217	після виготовлення									
	103,9 ± 0,33	98,95 ± 0,31	0,43	0,43	–	–	–		–	2,91 ± 0,05
	через 12 міс.									
	101,67 ± 0,33	96,83 ± 0,31	0,47	0,49	–	–	–		–	2,42 ± 0,05
	через 24 міс.									
	101,45 ± 0,42	96,62 ± 0,42	0,47	0,49	–	–	–		–	2,61 ± 0,05
10418	після виготовлення									
	104,29 ± 0,22	99,32 ± 0,21	0,27	0,27	–	–	–		–	2,90 ± 0,05
	через 12 міс.									
	103,65 ± 0,35	98,71 ± 0,34	0,47	0,48	–	–	–		–	2,54 ± 0,05
	через 36 міс.									
	103,62 ± 0,22	98,68 ± 0,41	0,53	0,54	103,4 ± 0,01	98,48 ± 0,01	0,01	0,01	0,20	2,35 ± 0,05
10121	після виготовлення									
	104,38 ± 0,64	99,41 ± 0,61	0,80	0,80	–	–	–		–	2,34 ± 0,05
20121	після виготовлення									
	104,59 ± 0,44	99,60 ± 0,40	0,53	0,53	104,34 ± 0,11	99,37 ± 0,10	0,15	0,15	0,23	2,30 ± 0,05

Занижений вміст оцтової кислоти у серії 10416 свідчить, що вміст оцтової кислоти є критичним параметром технологічного процесу. Вважаємо, що це

пов'язано з фізико-хімічними властивостями АФІ – оцтової кислоти льодяної. Тому, зважаючи на леткість цієї активної речовини, під час серійного виготовлення рідких концентратів необхідно використовувати реактори закритого типу, вносити наважку в останню чергу, не перевищувати визначеного терміну зберігання розчину до розливу, а також ретельно відстежувати герметичність упакування контейнерів для зберігання оцтової кислоти і рідких кислотних концентратів для ГД.

ICH Topic Q2 (R1) і ДФУ не регламентують максимально допустимих RSD для оцінки збіжності з використанням трьох або шести повторностей [22]. Проте деякі дослідники визначили 2 % як RSD для оцінки збіжності результатів аналізу шести визначень або 1 % для трьох визначень [117].

Величина збіжності (RSD) для трьох методик алкаліметричного визначення становить від 0,17 % до 0,93 %, що не перевищує 1 % і вказує на добру повторюваність результатів у методиках.

### 5.3.3 Кількісне визначення лимонної кислоти

Для визначення лимонної кислоти, яка є слабкою органічною триосновною кислотою, в концентратах для ГД запропоновано методику прямого алкаліметричного титрування [22, 111]. Кількісний вміст лимонної кислоти у концентратах серій 30121 і 40121 було визначено двома методиками: з індикаторною фіксацією точки еквівалентності і потенціометрично.

Таблиця 5.7

#### Результати кількісного визначення лимонної кислоти у кислотних концентратах для ГД

Серія	Вміст лимонної кислоти (від заявленого вмісту 28 ммоль/л)						$\Delta\bar{X} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$ $\Delta_{As} \leq 1,6 \%$	рН
	за фенолфталеїном			потенціометрично				
	ммоль/л± SD	%± SD	RSD, %	ммоль/л± SD	%± SD	RSD, %		
30121	29,33±0,17	104,77±0,67	0,64	29,29±0,03	104,62±0,10	0,10	0,07	2,16±0,05
40121	29,12±0	104,25±0	0	29,17±0,03	104,19±0,11	0,11	0,06	2,15±0,05

Як видно з табл. 5.7, різниця результатів знаходиться в межах повної невизначеності аналізу ( $\Delta_{As} \leq 1,6 \%$ ), підтвержує можливість використання розроблених методик.

На титраторі автоматичному було проаналізовано серії 10418, 20121, 30121, 40121 за вмістом оцтової або лимонної кислот. Криві титрування хлористоводневої, оцтової (серія 20121) і лимонної кислоти (серія 40121) 0,1 М розчином натрію гідроксиду на титраторі автоматичному, наведено на рис. 5.2.

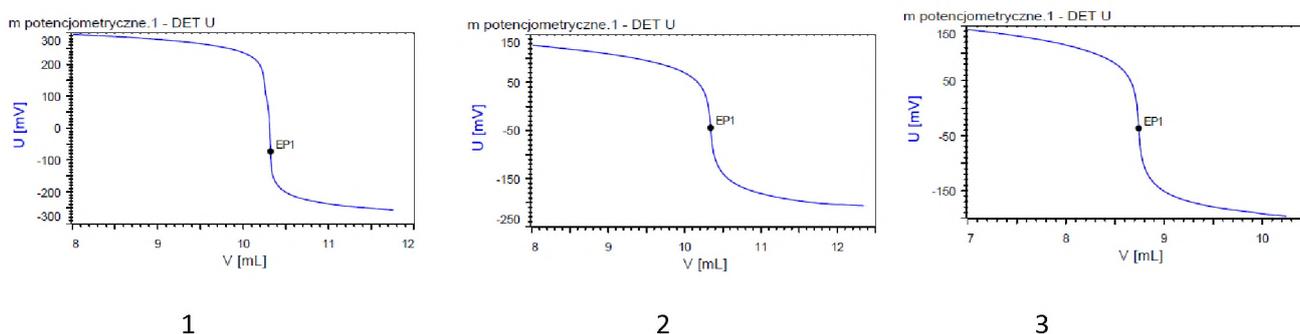


Рис. 5.2 Криві титрування хлористоводневої (1) оцтової (2) і лимонної (3) кислоти на титраторі автоматичному

Як свідчать дані рис 5. три криві титрування відрізняються величиною стрибка титрування, який є найменшим для оцтової кислоти і найбільшим для хлористоводневої кислоти, що узгоджується з літературними даними: чим сильніша кислота, тим більший стрибок [111].

### 5.3.4 Визначення кількісного вмісту катіонів

#### *Розробка методики визначення суми іонів кальцію та магнію*

Суму іонів кальцію та магнію визначають за допомогою титрування проби розчину 0,05 М динатрію едетатом за наявності еріохром чорного. Після кількісного визначення іонів кальцію методом АЕС або ААС можна розрахувати вміст іонів магнію або навпаки [107].

Під час розробки методики титрування кількісного вмісту іонів кальцію і магнію спочатку теоретично розрахували, який об'єм титранту повинен витратитися при відповідному вмісті іонів кальцію і магнію в концентраті (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Розрахунки об'єму 0,05 М розчину натрію едетату для методики  
визначення сумарного вмісту іонів кальцію і магнію**

Вміст кальцію, ммоль/л	Теоретично розрахований об'єм 0,05 М розчину натрію едетату, мл	Вміст магнію, ммоль/л	Теоретично розрахований об'єм натрію едетату, мл	Сумарний розрахований об'єм 0,05 М розчину натрію едетату, мл	Межі розрахованого об'єму 0,05 М розчину натрію едетату (95% – 105%), мл
52,5	10,0	17,5	3,5	14,0	13,3 – 14,7
43,75	8,75	17,5	3,5	12,25	11,64 – 12,86

У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю запропоновано методику кількісного визначення суми іонів кальцію та магнію у концентрованих розчинах для ГД та визначено у зразках лабораторних серій (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Результати кількісного визначення суми іонів кальцію і магнію**

Серія	Заявлений вміст кальцію, ммоль/л	Заявлений вміст магнію, ммоль/л	Об'єм 0,05 М розчину натрію едетату, мл $\pm$ SD	RSD, %
10814	52,5	17,5	14,17 $\pm$ 0,02	0,14
10121	43,75	17,5	12,45 $\pm$ 0	0
20121	43,75	17,5	12,43 $\pm$ 0,02	0,18
30121	43,75	17,5	12,8 $\pm$ 0,07	0,52
40121	43,75	17,5	12,5 $\pm$ 0,03	0,27

Таким чином, результати кількісного визначення суми іонів кальцію і магнію відповідають заздалегідь розрахованому діапазону, представленому в табл. 5.8.

*Розробка методики визначення кількісного вмісту іонів кальцію*

Для кількісного визначення іонів кальцію в рідких кислотних концентратах для ГД відповідно до монографії ЄФ необхідно використовувати метод ААС [146]. ААС дозволяє кількісно визначати з високою чутливістю та точністю окремі елементи, широко використовується у фармацевтичному аналізі. За допомогою атомно-абсорбційного спектрометра вимірюють поглинання, що відповідає відношенню інтенсивностей випромінювання, яке пройшло через полум'я до і після поглинання.

[3, 137]. Визначення вмісту іонів кальцію проводили відповідно до ДФУ (ДФУ, 2.2.23, метод I) за довжини хвилі 422,7 нм, використовуючи як джерело лампу на Ca із порожнистим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я для атомізації. Калібрувальний графік одержали за допомогою програмного забезпечення приладу після вимірювань п'яти концентрацій (1,4 мг/л, 1,7 мг/л, 2,0 мг/л, 2,3 мг/л, 2,6 мг/л) розчину іонів кальцію, виготовлених із стандартного зразка кальцію (100 мг/мл) (рис. 5.3). Коефіцієнт кореляції між аналітичним сигналом і концентрацією йонів кальцію калібрувального розчину становив 0,9999.

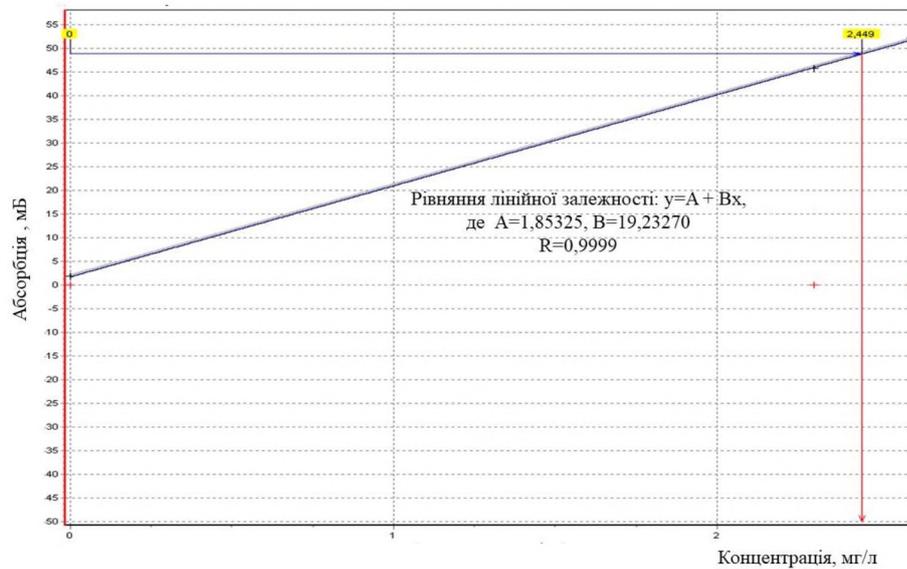


Рис. 5.3 Калібрувальний графік для визначення кількісного вмісту іонів кальцію методом ААС

За результатами вимірювань і обрахунку за допомогою формули, наведеної в розділі 2, встановлено концентрацію іонів кальцію для серій 10416, 10217, 10121 і для модельного розчину в діапазоні від 97,92 % до 109,41 % від заявленого вмісту (табл. 5.10). Методика ААС потребує удосконалення, що не було предметом нашого дослідження. Передусім за показниками правильність і прецизійність, оскільки для модельного розчину спостерігали завищення, яке перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу (1,6 %). За попередніми даними, одержаними для модельного розчину, можна припустити, що методика ААС працює для діапазону від 80 % до 120 % від заявленого вмісту, що співпадає з літературними даними про виявленн іонів кальцію і магнію, яке знаходиться поза межами  $100 \pm 1,6$  % [126, 197].

Таблиця 5.10

**Результати кількісного визначення іонів кальцію**

Серія	Заявлений вміст іонів кальцію, мл/л	Вимір, мБ	Вміст іонів кальцію	
			ммоль/л	%
10416	52,5	42,7707	51,41	97,92
10217	52,5	44,7702	53,51	102,50
10121	43,75	39,8226	47,87	109,41
модельний розчин з вмістом іонів кальцію 100 % від заявленого	52,5	45,5328	54,73	104,24

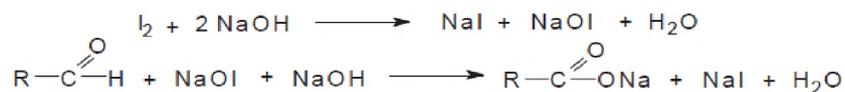
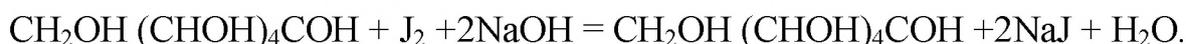
**5.3.5 Опрацювання методики кількісного визначення глюкози**

Для визначення глюкози в лікарських формах використовують декілька методів. Залежно від концентрації глюкози і природи супутніх речовин застосовують рефрактометричний, поляриметричний, титриметричний або ферментативний методи.

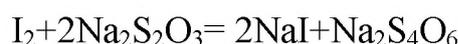
Для кількісного визначення глюкози у концентратах для ГД у монографії ЄФ наведена методика редоксиметричного титрування: реакційну суміш, яка утворилась після реакції глюкози з мідно-цитратним розчином у лужному середовищі при нагріванні, титрують натрію тіосульфатом [146]. Однак результати експериментальних досліджень, наведені в сучасній літературі, свідчать про високий ризик отримання некоректних результатів за використання даної методики кількісного визначення глюкози у розчинах з якісним складом, подібним до складу досліджуваних концентратів для ГД [61]. Зважаючи на складність методики ЄФ і наявність багатьох чинників, які впливають на коректність результатів аналізу, було доцільним опрацювання альтернативної методики.

За концентрації глюкози 2 % і менше використовують титриметричний або ферментативний методи [111]. В основі титриметричних методів визначення глюкози лежить окиснення її альдегідної групи до карбоксильної йодом або реактивом Фелінга. Глюкозу окиснюють надлишком йоду в лужному середовищі за кімнатної температури. Луг додають у кількості, достатній для нейтралізації утвореної кислоти.

Лужність середовища не повинна перевищувати рН 9. Глюкоза окиснюється в глюконову кислоту за рівнянням:



Надлишок йоду відтитрують у кислому середовищі натрію тіосульфатом за наявності крохмалю до переходу синього забарвлення в безбарвне [111]:



Методика йодометричного визначення і відповідні формули для розрахунку вмісту глюкози у г/л і % від заявленого вмісту наведено в розділі 2.

Результати кількісного визначення глюкози у різних серіях концентратів для ГД, наведено у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

#### Кількісний вміст глюкози у концентратах для ГД

Серія	Вміст глюкози		RSD,%
	г/л ± SD	% ± SD	
10418	33,73 ± 0,23	96,40 ± 0,66	0,68
20121	33,58 ± 0,23	95,94 ± 0,68	0,70
40121	33,48 ± 0,26	95,66 ± 0,74	0,77

На основі експериментальних даних, наведених у табл. 5.10, можна зробити висновок, що концентрація глюкози в концентраті є критичним показником якості, що передусім можна пояснити вмістом води в кристалогідраті глюкози.

#### 5.3.6 Розробка методики визначення осмоляльності концентратів для ГД

Показник «Осмоляльність» розглядають як показник якості і безпеки, пов'язаний з концентрацією розчинених речовин в розчині. Осмоляльність є мірою загальної кількості хімічних речовин на кілограм розчинника і залежить від молярної концентрації розчинених речовин, їхньої дисоціації і відхилення від ідеальних

розчинів [22, 107]. Національна частина монографії 2.2.35 ДФУ 2.0 («Осмоляльність») рекомендує вказувати значення осмоляльності на етикетках інфузійних розчинів. Виробники концентратів для ГД повинні зазначати на етикетці теоретичну осмолярність готового діалізного розчину, яка залежно від складу може становити 287–298 мосмоль/л [27].

Осмоляльність  $\xi_m$  розраховують відповідно до ДФУ 2.0, 2.2.35 за формулою:  $\xi_m = \nu \cdot m \cdot \Phi$ , де  $\nu$  – сумарне число іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини внаслідок дисоціації;  $m$  – молярність розчину;  $\Phi$  – молярний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами протилежного знака в розчині й залежить від величини  $m$ . У міру збільшення компонентного складу розчину ускладнюється і визначення величини  $\Phi$  [22]. Ми визначили залежність ізотонічного коефіцієнту  $i$  від  $\nu$  та  $\Phi$ :  $i = \nu \cdot \Phi$ . Значення  $i$  є відомим для слабких бінарних, сильних бінарних і тринарних електролітів і становить відповідно 1,10; 1,86 і 2,5 [101]. Врахувавши розведення концентрату у 33,3 рази за об'ємом (3 мл до 100 мл), одержали формулу для розрахунку осмолярності  $\xi$ :

$$\xi = \frac{m \cdot i}{33,3}$$

Для розрахунку номінального значення осмоляльності розведеного досліджуваного концентрату використовували таку формулу:

$$\xi = \frac{[(m_{\text{NaCl}} + m_{\text{KCl}}) \cdot 1.86] + [(m_{\text{CaCl}_2} + m_{\text{MgCl}_2}) \cdot 2.5] + [m_{\text{CH}_3\text{COOH}} \cdot 1.1]}{33,3}$$

Відповідно номінальне значення осмолярності розраховували за формулою:

$$\xi_m = \frac{\xi}{\rho}$$

де  $\rho$  – густина концентрату розведеного у 33,3 рази, кг/л.

Допустиме відхилення для показника «Осмолярність» або «Осмоляльність» встановлювали в межах  $\pm 5\%$ , які є прийнятними без подальшого обґрунтування, як і для вмісту активних речовин.

Відповідно до національної частини монографії «Осмоляльність» ДФУ 2.0 (п. 2.2.35) для розчинів речовин з великою молекулярною масою і

висококонцентрованих розчинів необхідно вимірювати осмоляльність експериментальним шляхом за зниженням температури розчину або зниженням тиску пари над розчином, а не лише теоретично розраховувати осмоляльності.

У Настанові з якості [73] для ЛЗ для парентерального застосування вказано, якщо на етикетці ЛЗ зазначена його тонічність, то слід контролювати осмолярність. Щоб обґрунтувати необхідність цього випробування в процесі виробництва, проведення вибіркового (періодичного) випробувань серій або визначення цього показника шляхом розрахунку, може бути достатньо даних, отриманих у ході розробки або валідації.

Було розраховано теоретичну осмолярність кислотного концентрату (склад 1) – 7665 мосмоль/л та готового діалізного розчину, який отримують шляхом розведення у 35 разів (1 л концентрату: 32,775 л води очищеної: 1,225 л 1 М розчину натрію гідрокарбонату) – 286 мосмоль/л.

Розраховано номінальне значення фактичної осмолярності розведеного розчину досліджуваного концентрату (склад 1):

$$\xi = \frac{[(3605 + 70) \cdot 1.86] + [(52,5 + 17,5) \cdot 2.5] + [105 \cdot 1.1]}{33,3} = 214 \text{ мосмоль/л}$$

Оскільки осмолярність пов'язана з кількісним вмістом розчинених часток, згідно з Настановою з якості [73] необхідно визначити допустиме відхилення для показників «Осмолярність» і «Осмоляльність» в межах  $\pm 5\%$ , які є прийнятними без подальшого обґрунтування, як і для вмісту АФІ. Відповідно розраховано допустимі межі осмолярності – 203–225 мосмоль/л, осмоляльності 202–223 мосмоль/кг.

Середній результат вимірювання фактичної осмоляльності концентрату серії 10814 за допомогою приладу становив  $204 \pm 1,1$  мосмоль/кг (2 проби розведеного концентрату, 4 виміри для кожної). Для концентрату серії 10814 розраховане фактичне значення осмоляльності повинно знаходитися в межах 207–209 мосмоль/кг, що відповідає визначеному кількісному вмісту хлорид-іонів 97–98 %. Таким чином, різниця між очікуваними значеннями і одержаними експериментально, знаходиться в межах 3-5 мосмоль/кг і майже є такою самою, як різниця між мінімальним і максимальним одиничними вимірюваннями проб (204, 206, 206, 203 мосмоль/кг).

Показник осмоляльності розчинів в певних межах є некритичною для організму. Сучасне діалізне обладнання дозволяє точно контролювати проведену УФ. Осмолярність діалізного розчину потрібно брати до уваги, якщо для ГД використовується застаріле діалізне обладнання, на якому ультрафільтрацію під час процедури контролюють за допомогою розрахункової формули, що враховує коефіцієнт УФ діалізаторів, трансмембранний тиск і осмолярність діалізного розчину [22, 60].

Під час зберігання зразків лабораторних серій досліджуваних кислотних концентратів для гемодіалізу (склади 1, 2) проводили періодичний контроль якості за показниками «Опис», «рН», «Кількісний вміст хлорид-іонів», «Кількісний вміст оцтової кислоти». За одержаними результатами (табл. 5.12) можна зробити висновок про стабільність хімічного складу рідких кислотних концентратів для ГД за температури  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  протягом 24 місяців. Кількісний вміст хлоридів є критичним показником якості, оскільки на його величину впливає сумарна концентрація основних компонентів концентратів для ГД (натрію хлориду, кальцію хлориду, калію хлориду, магнію хлориду).

Таблиця 5.12

**Результати визначення вибірових показників контролю якості концентратів для ГД у процесі зберігання за температури  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  (n = 3, P = 95 %)**

Показник	Межі	Час зберігання, міс									
		після виготовлення	12	24	після виготовлення	12	24	після виготовлення	12	36	
		серія 10814			серія 10217			серія 10418			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Опис	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.
рН	2,0 – 3,5	2,75 ±0,05	2,83 ±0,05	2,28 ±0,05	2,91 ±0,05	2,42 ±0,05	2,61 ±0,05	2,90 ±0,05	2,54 ±0,05	2,35 ±0,05	

Продовж. табл. 5.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Вміст хлорид-іонів, $\bar{X} \pm CB, \%$	від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	98,23 $\pm 0,59$	98,84 $\pm 0,33$	99,26 $\pm 0,23$	99,19 $\pm 0,14$	99,92 $\pm 0,07$	99,47 $\pm 0,23$	100,10 $\pm 0,04$	99,71 $\pm 0,38$	100,70 $\pm 0,17$
$\bar{X} \pm RSD$		98,23 $\pm 0,76$	98,84 $\pm 0,47$	99,26 $\pm 0,33$	99,19 $\pm 0,20$	99,92 $\pm 0,11$	99,47 $\pm 0,31$	100,10 $\pm 0,06$	99,71 $\pm 0,52$	100,70 $\pm 0,24$
Вміст оцтової кислоти, $\bar{X} \pm CB, \%$	від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	–	–	97,05 $\pm 0,17$	98,95 $\pm 0,31$	96,83 $\pm 0,31$	96,62 $\pm 0,42$	99,32 $\pm 0,21$	98,71 $\pm 0,34$	98,68 $\pm 0,41$
$\bar{X} \pm RSD$										

Також впродовж зберігання проводили вимірювання величини рН у різних серіях кислотних концентратів. Показник рН знаходився в межах, визначених специфікацією (табл 5.13), проте не було простежено закономірностей коливань даного показника. Різні значення рН можуть бути зумовлені вимірюваннями на різних приладах і певними відмінностями температурних режимів в діапазоні 20 °С–25 °С.

Таблиця 5.13

### Стабільність за показником рН

Показник	Термін зберігання				
	Серія 10814				
	Після виготовлення	Через 2 дні	Через 12 міс.	Через 24 міс.	290618
рН	2,75	2,13	2,83	2,28	2,32
Показник	Серія 10418				
	Після виготовлення	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 12 міс.	Через 36 міс.
	рН	2,90	2,92	2,26	2,54

## 5.4 Розробка біологічних методів контролю

Мікробіологічні дослідження є досить складними для кислотних концентратів, оскільки процес ідентифікації мікроорганізмів може бути ускладненим неправильним вибором поживного середовища та методу їх культивування [190]. Немає жодних опублікованих даних про те, що кислотні концентрати підтримують ріст бактерій,

тому відсутня необхідність випробувати кислотні концентрати на ріст бактерії [27]. Однак і відсутні дані про вплив цих концентратів на життєдіяльність мікроорганізмів.

Рідкі кислотні концентрати через високу осмолярність і низьке значення показника рН є несприятливим середовищем для життєдіяльності більшості мікроорганізмів [64, 103, 162]. Водночас відомо багато мікроорганізмів-екстремофілів, які потребують або можуть адаптовуватись до специфічних умов: ацидофіли – до кислого значення рН (0–5), галофіли – до концентрації солей до 30 %, осмофіли – до високого осмотичного тиску. Високий осмотичний тиск середовища не перешкоджає росту багатьох цвілевих грибів родів *Aspergillus* і *Penicillium*, а також деяких видів дріжджів [64]. Тому одним із наших досліджень було вивчення виживання мікроорганізмів у кислотних концентратах, величина рН яких є близько 3,0.

Важливим етапом контролю якості концентрованих розчинів для ГД є випробування мікробіологічної чистоти. Якщо досліджуваний препарат володіє антимікробною дією в умовах випробування на мікробіологічну чистоту, то вона має бути, наскільки це можливо, усунена або нейтралізована. Тобто повинна бути розроблена методика випробування мікробіологічної чистоти, яка забезпечуватиме виявлення мікроорганізмів за наявності випробуваного зразка. Це необхідно експериментально підтвердити перевіркою придатності методики. Принципом перевірки є кількісне порівняння інтенсивності росту тест-мікроорганізмів, визначених ДФУ 2.0, за наявності і відсутності випробуваного зразка у визначених умовах випробування.

#### **5.4.1 Визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації**

Визначено, що під час використання опрацьованої методики визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації кислотний концентрат для ГД не проявляє антибактеріальної та протигрибкової дії. У зразках із додаванням досліджуваного концентрату спостерігався ріст мікроорганізмів. Кількість КУО у зразках із додаванням досліджуваного концентрату майже не відрізнялася від такої в

контролі, мала чутливість сумісну з допустимими межами мікробіологічної похибки, коефіцієнтом придатності (К). Відносне стандартне відхилення (RSD) відповідало заданим межам. Отже, за результатами перевірки придатності методики визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації у концентратах для ГД, які наведено у табл. 5.14, встановлено відповідність критеріям придатності ДФУ 2.0 (2.6.12).

Таблиця 5.14

**Перевірка придатності методики визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації**

№ випробування	Тест-штами мікроорганізмів						
	Соево-казеїновий агар					Сабуро-декстрозний агар	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
1	67/65	63/67	30/27	33/34	23/22	37/35	24/24
RSD, %	2,14	4,35	7,44	2,11	3,14	3,93	0,00
Позитивний контрольний дослід 1	64/70	65/68	32/30	32/33	21/23	33/35	22/21
RSD, %	6,33	3,19	4,56	2,18	6,43	4,16	3,29
К, %	98,5	97,7	91,9	103,1	102,3	105,9	111,6
Негативний контрольний дослід 1	<1/<1					<1/<1	
2	70/73	40/43	29/27	42/44	18/20	45/47	22/22
RSD, %	2,97	5,11	5,05	3,29	7,44	3,07	0,00
Позитивний контрольний дослід 2	74/74	42/38	28/30	45/43	20/21	44/45	21/20
RSD, %	0,00	7,07	4,88	3,21	3,45	1,59	3,45
К, %	96,6	103,8	96,6	97,7	92,7	103,4	107,3
Негативний контрольний дослід 2	<1/<1					<1/<1	
3	84/86	27/25	74/70	46/50	31/32	48/50	32/34
RSD, %	1,66	5,44	3,93	5,89	2,24	2,89	4,29
Позитивний контрольний дослід 3	82/87	26/24	73/73	51/49	32/30	52/51	31/33
RSD, %	4,18	5,66	0,00	2,83	4,56	1,37	4,42
К, %	100,6	104,0	98,6	96,0	101,6	95,1	103,1
Негативний контрольний дослід 3	<1/<1					<1/<1	

Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.12, 2.6.13. Результати випробування мікробіологічної чистоти концентратів для ГД (серія 10814) методом мембранної фільтрації подано в табл. 5.15. Концентрат для ГД серії 10814 (склад 1) характеризується високим ступенем мікробіологічної чистоти: менше 1 КУО в 1 мл.

Таблиця 5.15

#### Мікробіологічна чистота концентрату для ГД

Мембранна фільтрація (розведення 1:10, пропускали 10 мл)	без промивок	з трьома промивками 0,9% розчином натрію хлориду (300 мл)	з п'ятьма промивками 0,9% розчином натрію хлориду (500 мл)
ТАМС	<1	<1	<1
ТУМС	<1	<1	<1

#### 5.4.2 Визначення мікробіологічної чистоти методом глибинного посіву

Дослідження з перевірки придатності методики визначення числа мікроорганізмів методом глибинного посіву проводили відповідно до вимог статті 2.6.12 ДФУ 2.0. Результати перевірки придатності методики, які наведено в таблиці 5.15, показують, що для трьох серій концентратів для ГД різного складу результати підрахунку числа КУО кожного з тест-мікроорганізмів на відповідному живильному середовищі за наявності й відсутності випробовуваного зразка відрізняються не більше, ніж у 2 рази, що відповідає критерію придатності методики, наведеному в ДФУ 2.0 (2.6.12). У негативних контрольних дослідах не виявлено росту мікроорганізмів, що свідчить про чистоту використаних живильних середовищ та розчинів (табл 5.16).

Таким чином, проведені випробування свідчать про те, що методика визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів у концентрованих розчинах для ГД відповідає критеріям придатності ДФУ 2.0 (2.6.12) та може бути використана для контролю мікробіологічної чистоти.

Таблиця 5.16

**Результати перевірки придатності методики визначення числа життєздатних  
мікроорганізмів в концентрованих розчинах для ГД**

Тест-мікроорганізм	Середнє число КУО тест-мікроорганізму на чашках Петрі		Відношення середнього числа КУО у позитивному контрольному досліді та за наявності виробовуваного зразка	Найменування й партія живильного середовища
	За наявності виробовуваного зразка	Позитивний контрольний дослід		
<b>Серія 20121</b>				
<i>Визначення ТАМС</i>				
<i>B. subtilis ATCC 6633</i>	25	30	1,20	Соєво-казеїновий агар, партія 18321; 21221
<i>S. aureus ATCC 6538</i>	48	41	0,85	
<i>P. aeruginosa ATCC 9027</i>	83	91	1,10	
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	18	16	0,89	
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	54	44	0,81	
<i>Визначення ТУМС</i>				
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	15	16	1,07	Сабуро-декстрозний агар, партія 20821
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	60	65	1,08	
<b>Серія 30121</b>				
<i>Визначення ТАМС</i>				
<i>B. subtilis ATCC 6633</i>	31	31	1,00	Соєво-казеїновий агар, партія 22621
<i>S. aureus ATCC 6538</i>	22	23	1,05	
<i>P. aeruginosa ATCC 9027</i>	51	42	0,82	
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	26	23	0,88	
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	68	84	1,24	
<i>Визначення ТУМС</i>				
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	26	21	0,81	Сабуро-декстрозний агар, партія 20821
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	51	56	1,10	
<b>Серія 40121</b>				
<i>Визначення ТАМС</i>				
<i>B. subtilis ATCC 6633</i>	28	31	1,11	Соєво-казеїновий агар, партія 22621
<i>S. aureus ATCC 6538</i>	27	23	0,85	
<i>P. aeruginosa ATCC 9027</i>	48	42	0,88	
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	26	23	0,88	
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	66	84	1,27	
<i>Визначення ТУМС</i>				
<i>C. albicans ATCC 10231</i>	24	21	0,88	Сабуро-декстрозний агар, партія 20821
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>	58	56	0,97	

Проконтрольовані зразки концентратів для ГД (серії 10418, 20121, 30121, 40121) характеризувалися високим ступенем мікробіологічної чистоти (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

**Мікробіологічна чистота концентратів для ГД (висів глибинним методом )**

Серія	Результати випробування мікробіологічної чистоти	Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти відповідно до МКЯ
10418	ТАМС – менше 5 КУО/мл ТУМС – менше 5 КУО/мл	ТАМС – менше 10 КУО/мл ТУМС – менше 10 КУО/мл
20121	ТАМС – менше 5 КУО/мл ТУМС – менше 5 КУО/мл	
30121	ТАМС – менше 5 КУО/мл ТУМС – менше 5 КУО/мл	
40121	ТАМС – менше 5 КУО/мл ТУМС – менше 5 КУО/мл	

### 5.4.3 Визначення консервувальної дії

Під час розробки концентратів для ГД досліджували ефективність їх консервувальної дії, оскільки відповідно до вимог ДФУ на стадії фармацевтичної розробки необхідно довести, що антимікробна активність ЛЗ, з консервантом або без нього, забезпечує належний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом мікробного забруднення або розмноження мікроорганізмів в процесі зберігання й використання ЛЗ.

Для вивчення виживання мікроорганізмів у кислотних концентратах було використано методологію випробування ефективності антимікробних консервантів наведено в статті 5.1.3 ДФУ 2.3[20]. Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC6538, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*. Для досліджень концентрату для ГД серії 010814 використовували дещо модифіковану методику, додатково використали грамнегативний мікроорганізм *Escherichia coli*, оскільки відомо, що цей вид бактерій спричиняє пірогенність парентеральних розчинів [48]. Пірогенність розчинів, зумовлену вмістом бактеріальних ендотоксинів, пов'язують із виживанням мікроорганізмів [22, 25].

Згідно з вимогами ДФУ 2.0 консервувальну ефективність вважають задовільною, якщо за відповідних умов спостерігають значне зменшення або не спостерігають збільшення числа мікроорганізмів і вона відповідає критерію А або Б. Критерії оцінки залежать від потрібного ступеня захисту. Найбільш жорсткі критерії використовують для оцінки ЛЗ для парентерального застосування [22]. Критерій А відповідає рекомендованій ефективності. Якщо обґрунтовано, що критерію А не можна досягнути, наприклад, з причини підвищеного ризику несприятливих впливів, ЛЗ має задовольняти критерій В.

У ході досліджень концентрату для ГД складу 1 (серія 10814) через певні проміжки часу (після інокуляції, на 2, 7, 14, 21, 28 доби) з інокульованих зразків відбирали проби і встановлювали критерій, якому відповідав досліджуваний препарат (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

### Консервувальна дія кислотного концентрату для ГД (склад 1, серія 10814)

Експозиція	Вимоги ДФУ 2.3 (критерій А/критерій В)		Число мікроорганізмів, КУО/мл (логарифм зменшення)				
	Число бактерій КУО/мл, логарифм зменшення	Число грибів КУО/мл, логарифм зменшення	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404
Вихідне навантаження	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$	$1,15 \times 10^5$	$1,60 \times 10^5$	$6,00 \times 10^6$	$1,22 \times 10^5$	$3,10 \times 10^5$
Вихідний висів			$1,04 \times 10^5$ (0,04)	$1,43 \times 10^5$ (0,05)	$5,43 \times 10^6$ (0,05)	$1,11 \times 10^5$ (0,04)	$3,00 \times 10^5$ (0,01)
6 годин	2/-	-/-	-	-	-	-	-
24 години	3/1	-/-	-	-	-	-	-
48 годин	-/-	-/-	НВ	НВ	НВ	$1,00 \times 10^2$ (3,09)	$2,95 \times 10^5$ (0,02)
7 діб	-/-	2/-	НВ	НВ	НВ	НВ	$7,15 \times 10^3$ (1,63)
14 діб	-/-	-/1	НВ	НВ	НВ	НВ	$3,50 \times 10^3$ (1,95)
28 діб	НВ/НЗ	НЗ/НЗ	НВ	НВ	НВ	НВ	$2,00 \times 10^1$ (4,19)

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

У всіх інокульованих зразках концентрату для ГД серії 10814 спостерігали зменшення життєздатних клітин бактерій та грибів. Життєздатних клітин тест-мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027 і *E. coli* ATCC 8739 не було виявлено через 48 годин і під час наступних висівань. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин *C. albicans* ATCC 10231 через 48 годин склав 3,09; через 7 діб і під час наступних висівань життєздатних клітин даного тест-мікроорганізму не було виявлено. Логарифм зменшення життєздатних клітин тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* ATCC 16404 через 48 годин становив – 0,02, через 7 діб – 1,63, через 14 діб – 1,95, через 28 діб – 4,19.

Підсумовуючи вищенаведені результати досліджень, встановлено, що кислотний концентрат для ГД з оцтовою кислотою (склад 1) відповідає критерію А лише щодо оцінки антибактеріальної активності, а щодо протигрибкової активності – критерію Б, встановленому у ДФУ 2.0 для парентеральних ЛЗ, оскільки на 7 добу Іг зменшення мікроорганізмів становив 1,63 за вимоги 2.

Консервувальну дію визначали також у концентраті для ГД з лимонною кислотою (склад 4). Результати перевірки придатності методики визначення числа життєздатних мікроорганізмів у інокульованих зразках, які представлені у табл. 5.19, показують, що для всіх тест-мікроорганізмів величини, отримані під час підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів за наявності і відсутності випробуваного зразка, відрізняються не більше ніж в 1,5 раза. Це відповідає прийнятому критерію придатності й засвідчує, що розроблена методика може бути використана для визначення числа життєздатних мікроорганізмів у інокульованих зразках під час вивчення консервувальної дії концентратів для ГД.

Таблиця 5.19

**Результати перевірки придатності методики під час визначення консервувальної дії концентрату для ГД (серія 30121)**

	Середнє число КУО на чашках Петрі			
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404
Зразок концентрату	87	91	64	81
Контроль	82	88	65	75
Відношення числа КУО за відсутності та наявності зразка	0,94	0,97	1,02	0,93

Результати експериментальних досліджень концентрату для ГД складу 4 (серія 30121) наведено в табл. 5.20.

З даних, наведених у табл. 5.20, видно, що в усіх інокульованих зразках концентрату для ГД спостерігали зменшення життєздатних клітин бактерій та грибів. Життєздатних клітин тест-мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 6538 та *P. aeruginosa* ATCC 9027 не було виявлено через 6 годин та після наступних висівань. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин *C. albicans* ATCC 10231 через 6 годин складав 1,81; через 24 години та при наступних висіваннях життєздатні клітини даного тест-мікроорганізму не було виявлено.

Таблиця 5.20

**Ефективність консервувальної дії у кислотному концентраті для ГД  
(серія 30121)**

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

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

Логарифм зменшення життєздатних клітин тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* ATCC 16404 через 6 годин складав 0,44, через 24 години – 0,26, через 2 доби – 0,17, через 7 діб – 0,44, через 14 діб – 1,07, через 28 діб – 3,40.

Таким чином, проведені дослідження показали, що ефективність консервувальної дії у концентраті для ГД складу 4 (серія 30121) щодо тест-штамів бактерій та тест-мікроорганізму *C.albicans* відповідає критерію А, який встановлено для парентеральних ЛЗ відповідно до ДФУ, а щодо тест-мікроорганізму *A.brasiliensis* – критерію В.

У цілому, ефективність антимікробної консервувальної дії у концентратах для ГД складу 1 (з оцтовою кислотою) і складу 4 (з лимонною кислотою) відповідає критерію В, встановленому для ЛЗ для парентерального застосування відповідно до статті 5.1.3 ДФУ 2.3.

### **5.5 Токсикологічні дослідження**

Міжнародна організація зі стандартизації (The International Organization for Standardization (ISO) – це всесвітня федерація національних органів зі стандартів (органи-члени ISO). На запит Комісії щодо стандартизації для забезпечення системного підходу до оцінювання біологічної дії МВ було розроблено положення стандартів серії ISO 10993 «Оцінка біологічної дії медичних виробів». У цих стандартах не закріплено єдиних методів досліджень і випробувань для груп однорідних МВ за видами, призначенням, тривалістю контакту з організмом людини відповідно до прийнятої класифікації тощо. Тому дослідження і випробування повинні планувати й виконувати фахівці, які мають відповідну підготовку й досвід у сфері санітарно-хімічного, токсикологічного і біологічного оцінювання медичних виробів. Стандарти серії ISO 10993 є керівними документами для прогнозування й дослідження біологічної дії МВ на стадії вибору матеріалів для їх виготовлення і для досліджень готових виробів [215].

У процесі планування досліджень необхідно розглядати фізичні й хімічні властивості досліджуваного зразка, зокрема, рН, стабільність, величина в'язкості, осмоляльність, буферні властивості, розчинність і стерильність.

### **5.5.1 Прогностична оцінка впливу концентратів для гемодіалізу на судини у тесті з хоріон-алантоїсною оболонкою**

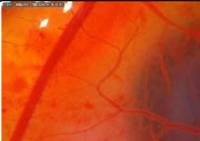
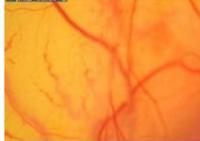
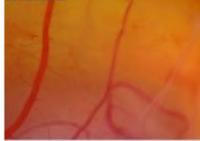
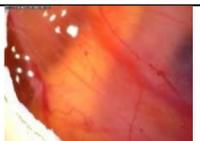
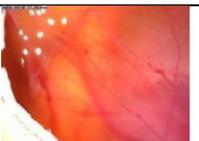
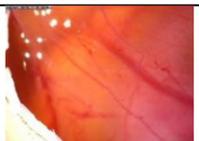
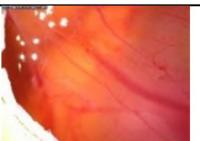
Для визначення подразнювального потенціалу речовин з 1944 року переважно використовували тест Драйзера *in vivo* на очах кролів. Сучасні позиції біоетики та необхідність економічної доцільності спонукають розробляти альтернативні методи досліджень. З 90-х років минулого століття у медико-біологічні дослідження для визначення потенційної іритативної активності хімічних речовин впровадили тест *ex vivo* на ХАО курячого ембріону (НЕТ-САМ тест). Даний тест дозволяє замінити або зменшити кількість експериментів на лабораторних тваринах під час тестування продукції для підтвердження відповідності вимогам чинної нормативної документації, він є високочутливим, швидким і економічно ефективним. Результати тесту є достатньо достовірними для оцінки подразнювального потенціалу сполук, що досліджують, завдяки особливостям ХАО [193].

У вільному стані аліфатичні карбонові кислоти (оцтова, лимонна) в лікарській практиці, як правило, не використовуються через подразнювальну дію. Концентрати для ГД придатні до застосування лише у розведенні й після нейтралізації, тому для випробувань їх попередньо розводили водою для ін'єкцій та додавали 8,4 % розчин натрію гідрокарбонату у співвідношенні 1:32,775:1,225. Дослідження проводили за методикою, наведеною в розділі 2, п. 2.4, фіксували зміни судин ХАО (табл. 5.21).

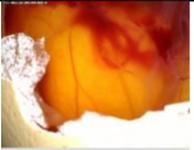
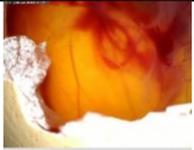
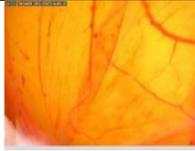
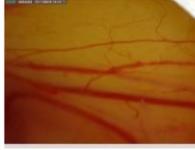
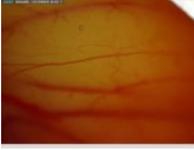
Аналіз судин ХАО після впливу зразка, виготовленого з концентрату серії 10121 показав, що у всіх тестових оболонках через 30 секунд зростало кровонаповнення судин, у подальшому у 3 з 4 спостережень у різні терміни (від 30 до 120 секунд) утворення гемораргій. Інших ознак подразнювальної дії не виявлено. Індекс подразнення відповідає за класифікацією слабкому подразнювальному ефекту.

Таблиця 5.21

## Вплив гемодіалітичних розчинів на судини ХАО курячих ембріонів

Зразок	До впливу	Час експозиції		
		30 с	120 с	300 с
1	2	3	4	5
Контрольний дослід (стерильний 0,9 % розчин натрію хлориду)				
				
<b>Серія 10121</b>				
Яйце № 1				
Яйце № 2				
Яйце № 3				
Яйце № 4				
<b>Серія 20121</b>				
Яйце № 1				
Яйце № 2				
Яйце № 3				
<b>Серія 30121</b>				
Яйце № 1				

Продовж. табл. 5.21

1	2	3	4	5
Яйце № 2				
Яйце № 3				
<b>Серія 40121</b>				
Яйце № 1				
Яйце № 2				
Яйце № 3				

Для розведеного концентрату серії 30121 тільки у одній з тестованих оболонок відмічено на 120 секундів незначна гіперемія, а на 300 секундів – лізис. В одній із тестованих оболонок на 300 секундів зафіксовано гемораргії. Індекс подразнення для розведеного концентрату 30121 відповідає за класифікацією слабкому подразнювальному ефекту.

На ХАО, що піддавалась впливу розведеного концентрату 40121, у двох з трьох спостережень не відмічено жодної ознаки подразнення. Упродовж експозиції спостерігали непорушену прозору тонку оболонку з нормально функціонуючою мережею кровоносних судин і капілярів. В одному спостереженні розведений концентрат 40121 на 120 секундів викликав дрібні точкові крововиливи по всій обробленій поверхні, на 300 секундів – лізис дрібних і середніх судин. Це дозволило відповідно до класифікації речовин за ступенем подразнювального ефекту віднести розведений концентрат 40121 до сполук зі слабкою подразнювальною дією.

Залежно від часу виникнення певного негативного ефекту (табл. 5.22) під впливом досліджуваних зразків на ХАО, присвоювали бали відповідно до критеріїв методики.

Таблиця 5.22

### Результати спостереження за змінами ХАО

Ефект/ дослід	Лізис			Крововилив			Коагуляція		
	30 с	120 с	300 с	30 с	120 с	300 с	30 с	120 с	300 с
<b>Серія 10121</b>									
Спостереження 1	-	-	-	-	+		-	-	-
Спостереження 2	-	-	-	+			-	-	-
Спостереження 3	-	-	-	-	-		-	-	-
Спостереження 4	-	-	-	-	+		-	-	-
<b>Серія 20121</b>									
Спостереження 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спостереження 2	-	-	-	+			-	-	-
Спостереження 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Серія 30121</b>									
Спостереження 1	-	-	+	-	-		-	-	-
Спостереження 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спостереження 3	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<b>Серія 40121</b>									
Спостереження 1	-	-	+	-	+		-	-	-
Спостереження 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спостереження 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: «-» – відсутність ефекту, «+» – наявність ефекту.

На підставі проведених експериментів і розрахунків середнього балу виявили, що досліджувані розчини мали слабку подразнювальну дію (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

### Оцінка подразнювальної дії розчинів для ГД

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

## Висновки до розділу 5

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

1. Опрацьовано специфікаційні характеристики кислотних концентратів для ГД і встановлено допустимі межі для таких показників: опис; ідентифікація; прозорість розчину; ступінь забарвлення; рН; вміст алюмінію; об'єм, що витягається; мікробіологічна чистота, бактеріальні ендотоксини або пірогени, кількісне визначення компонентів.

2. Розроблено методики алкаліметричного кількісного визначення оцтової і лимонної кислот у концентратах для ГД для міжопераційного контролю і контролю готової продукції. У процесі дослідження встановлено, що однією з критичних точок є вміст оцтової кислоти протягом зберігання.

3. Розроблено альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом; методику комплексонометричного визначення суми іонів кальцію та магнію. Оцінено розроблені методики за показником «збіжність».

4. Розроблено методику визначення фактичної осмоляльності, встановлено залежність між фактичною та теоретичною осмоляльністю, встановлено межі прийнятності для осмоляльності (осмолярності) кислотного концентрату для ГД, розведеного у 33,3 рази в діапазоні 95%–100%.

5. Встановлено, що ефективність консервувальної дії у концентратах для ГД складу 1 (з оцтовою кислотою) і складу 4 (з лимонною кислотою) щодо тест-штамів бактерій та тест-мікроорганізму *C. albicans* відповідає критерію А, щодо тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* – критерію В, які встановлені Державною фармакопеєю України для парентеральних ЛЗ.

6. Вивчено подразнювальну дію концентратів у тесті на ХАО. Усі розчини, виготовлені з концентратів з оцтовою і лимонною кислотами, чинили слабку подразнювальну дію.

*Результати досліджень розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.
2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.
3. Корецька А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. До питання розробки методики мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів для гемодіалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар.уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 160.*
4. Koretska A. M., Dilaj N. V. The development of laboratory technology of the concentrated solution for haemodialysis. *Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and students (23 April 2015)*. Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. P. 200–201.
5. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Елементи контролю якості концентратів для гемодіалізу на етапі фармацевтичної розробки. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 122.*
6. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Кількісне визначення хлоридів у концентратах для гемодіалізу. *Аналітична хімія у фармації: матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 17 березня 2016 р. Харків, 2016. С. 84.*
7. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. Ключові аспекти фармацевтичної розробки розчинів для гемодіалізу. *XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, м. Берлін – м. Київ, 18–23 серпня 2016 р.: матеріали конгресу. Одеса: Вид-во Бартенєва, 2016. С. 87.*
8. Hudz N. I., Filipaska A. M., Dilay N. V. Biological indexes of quality of solutions for dialysis therapy. *Фармація XXI: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 13–16 вересня 2016 р.): у 2 т. Т.1 / МОЗ України, Національний фармацевтичний університет; ред.: В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: С. Ю. Данильченко та ін. Харків: НФаУ, 2016. С. 305.*

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Вивчено показники поширеності хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в різних країнах світу, включно з Україною. З'ясовано, що у 2017 році у світі середня поширеність хронічної хвороби нирок (I–V стадій) становила 9,1 %. Встановлено, що поширеність і захворюваність на хронічну хворобу нирок залежить від віку, раси й статі пацієнтів, країни і наявності реєстру хронічної хвороби нирок у країні. Підтверджено важливість глобальної соціальної та медичної проблеми хронічної хвороби нирок через зростання кількості хворих, у тому числі пацієнтів, які потребують ниркової замісної терапії. Виявлено основні стратегії щодо зменшення навантаження хронічної хвороби нирок на системи охорони здоров'я країн, серед

яких є профілактика, виявлення й лікування цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і ранніх стадій хронічної хвороби нирок, а також організація в кожній країні виробництва розчинів для діалісної терапії з метою зниження їхньої вартості.

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

5. Запропоновано технологічну схему промислового виробництва рідких кислотних концентратів для гемодіалізу з обґрунтуваннями класів чистоти виробничих приміщень і критичних параметрів технологічного процесу. Базуючись на результатах досліджень, у тому числі мікробіологічних, доведено доцільність виготовляти рідкі кислотні концентрати в приміщенні класу С, наповнювати контейнери в зоні класу А з навколишнім простором класу С для того, щоб забезпечити низький рівень ризику контамінації механічними частками і мікроорганізмами. Наведено критичні точки технологічного процесу.

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

7. Розроблено аналітичні методики для контролю якості досліджуваних кислотних концентратів для гемодіалізу під час технологічного процесу і для контролю готової продукції. Опрацьовано методики прямого аргентометричного титрування для кількісного визначення хлорид-іонів, алкаліметричного титрування з

різними варіантами фіксації точки кінця титрування – для оцтової і лимонної кислот, методика йодометричного титрування для визначення кількісного вмісту глюкози, методика атомно-абсорбційної спектроскопії – для іонів кальцію. Простежено, що запропоновані методики кількісного визначення хлоридів і оцтової кислоти характеризуються доброю збіжністю і відтворюваністю.

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрусев А. М. Перитонеальный диализ и гемодиализ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Сравнительный анализ эффективности и выбор метода (лекция). *Альманах клинической медицины*. 2009. № 20. С. 36–45.
2. Андрусев А. М., Ким И. Г., Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Сравнительный анализ эффективности разных видов заместительной почечной терапии в аспекте отдаленных результатов. *Нефрология и диализ*. 2009. Том 11, № 1. С. 21–30.
3. Барсуков В. И. Начинаящему аналитику-спектроскописту: учеб. пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2007. 116 с.
4. Бегачев А. В., Коленкин С. М., Стецюк Е. А., Калинин С. В. Коррекция уровня бикарбоната в диализате. *Нефрология и диализ*. 2013. Том 15. № 4. С. 341–342.
5. Березіна С.Б. Ризик як важливіша категорія економічної теорії. *Науковий погляд: економіка та управління*. 2018. № 1(59). С. 136–146.
6. Богрянцева М.П., Трошкова Г. П. Разработка технологии изготовления и стандартизация качества растворов для гемодиализа концентрированных ацетатных «Гемовект». *Химико-фармацевтический журнал*. 2000. № 3. С. 37–40.
7. Брезицька Д. М., Гущук І. В. Проблемні питання при поводженні з медичними відходами в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 3(81). С. 44–50.
8. Быковский С. Н., Василенко И. А., Демена Н. Б. Шохин И.Е., Новожилова О.В., Мешковский А.П., Спицкий О.Р. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. М.: Изд-во: Перо. 2015. 472 с.
9. Верес О. М., Голиш В. М. Дослідження множини ризиків прийняття рішень в галузі екології. *Інформаційні системи та мережі: збірник наукових праць*. 2010. № 2(689). С. 67–80.
10. Владика А. С., Сагатович В. А., Рутьова М. Н. Замісна ниркова терапія як один із методів інтенсивної терапії. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2015. № 1(5). С. 85–91.

11. Вовк О. О., Бойченко М. С., Причинно-наслідковий аналіз стану екологічної безпеки під час виробництва та використання фармацевтичної продукції. *Наукоємні технології*. 2017. № 1(33). С. 71–77.
12. Волков М. М., Каюков И. Г., Смирнов А. В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология*. 2010. Том 14. № 1. С. 91–103.
13. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія лікарських засобів. Х.: НФау: Оригінал, 2016. 632 с.
14. Гой А. М., Посилкіна О. В., Деренська Я. М. Науково-практичні підходи до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3. № 3. С.49–57.
15. Голтвяницька О. В. Видалення та розділення хлоридів і сульфатів при іонообмінному знесоленні води. *Східно-Європейський журнал передових технологій*. 2012. № 1/6(55). С. 40–44.
16. Гомеля, М. Д., Грабітченко, В. М., Радовенчик, Я. В., Макаренко І. М. Отримання активного хлору електролізом концентратів зворотньоосмотичного опріснення води. *Вісник НТУУ "КПІ імені Ігоря Сікорського". Серія: Хімічна інженерія, екологія та ресурсозбереження*. 2017. № 1. С. 58–65.
17. Громико В. Н., Ильинчик О. В., Комиссаров К. С., Пилотович В. С. Индивидуальный подбор диализирующего раствора для коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена у диализных пациентов. *Рецепт*. 2014. № 1. С.86–92.
18. 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.
19. Демчук Л. В., Байцар Р. І. Забезпечення якості виробництва та обігу медичних виробів. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. 2012. № 741. С. 17–22.
20. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Харків:

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2018. 416 с.

21. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2018. 336 с.

22. Державна Фармакопея України: в 3 т./Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.

23. Державна Фармакопея України: в 3 т./Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 2. 724 с.

24. Державний реєстр лікарських засобів України.[Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.drlz.kiev.ua](http://www.drlz.kiev.ua)

25. Дилай Н. В., Калынюк Т. Г. Управление рисками для качества по содержанию бактериальных эндотоксинов при производстве лекарственных средств для парентерального применения. *Вестник фармации*. 2015. № 3(69). С.11–16.

26. Домбровский Я. А., Иванова М. Д., Иванов Д. Д. Медикаментозная коррекция нарушений фосфатно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек и минерально-костной болезнью. *Нирки*. 2017. № 6. С. 160–164.

27. ДСТУ EN ISO 23500-4:2019 «Підготовка та контролювання якості рідини для гемодіалізу та супутньої терапії. Частина 4. Концентрати для гемодіалізу та супутньої терапії». (EN ISO 23500-4:2019, IDT; ISO 23500-4:2019, IDT «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies»). Режим доступу: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:23500:-4:ed-1:v1:en>

28. Дудар І. О., Паламар Б. І., Красюк Е. К., Петрова А. С. Поширеність хронічної хвороби нирок VД стадії у світі та в Україні. *Здоров'я України*. 2015. Жовтень.

- С. 10–11. Режим доступу: <http://health-ua.com/stati/nephrology/poshirenist-hronichnoyi-hvorobi-nirok-vd-stadiyi-u-sviti-ta-v-ukrayini.html>
29. Ермоленко В. М., Михайлова Н. А., Батэрдэнэ С. Уремический синдром и уремические токсины. *Нефрология и диализ*. 2008. Том 10, № 3–4. С. 182–192.
30. Ермоленко Т. І. Дослідження впливу ринкових чинників на оптимізацію лікарського забезпечення хворих на захворювання нирок. *Фармаком*. 2010. № 1. С. 132–135.
31. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.94 зі змінами. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12#Text>
32. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, виділених для надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю із застосуванням замісної ниркової терапії. Київ. 2015. 43 с. Режим доступу: [http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16746643/Zvit\\_13\\_2.pdf](http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16746643/Zvit_13_2.pdf)
33. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів медичної субвенції, спрямованих на забезпечення лікування хворих на ниркову недостатність методом гемодіалізу. Київ. 2017. 40 с. Режим доступу: [http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16751667/Zvit\\_8-4\\_2017.pdf?subportal=main](http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16751667/Zvit_8-4_2017.pdf?subportal=main)
34. Іванов Д. Д. Нова ера діалізу: розширений гемодіаліз (HDx). *Нирки*. 2019. Т. 8. № 1. С. 62–67. DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157797.
35. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. *Український медичний часопис*. 2018. № 2(124). С. 63–67.
36. Іванов Д. Д., Іванова М. Д. Важливі аспекти лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії й цукровим діабетом II типу. *Нирки*. 2020. № 9(3). С. 152–158.
37. Калинин С. В., Лapidус А. Г. Измерение кондуктивности диализата и его электролитный состав. *Нефрология*. 2004. Том 8. № 4. С. 103–106.
38. Кесслер М., Кано Б., Педрини Л. А. и др. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (ч. 1): пер. с англ. Тверь: ООО Триада, 2002. 112с.

39. Класифікатор медичних виробів НК 024:2019. Державне українське об'єднання «Політехмед». 2019. 3004 с.
40. Колесник М. О., Дріянська В. Є., Ліксунова Л. О., Козлюк Н. І. Аналіз результатів та прогноз діяльності ДУ «Інститут нефрології НАМН України». *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 3(63). С. 3–16.
41. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні 2009–2012, що робити далі? *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. № 3. С. 3–14.
42. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Снісар Л. М. Доступність лікування методом гемодіалізу в Україні хворих на ХХН V (2006–2015 р.р.). *Український журнал нефрології та діалізу*. 2016. № 4(52). С. 3–12.
43. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Севастьянова Н. А. Забезпечення населення України нирковою замісною терапією за 2006–2015 роки (статистичний аналіз). *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 3(55). С. 86–87.
44. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Степанова Н. М., Ніколаєнко С.С. Ниркова замісна терапія в Україні. *Журнал НАМН України*. 2015. Т. 21. № 2. С. 189–200.
45. Конструкция систем СІР / SІР и их сравнение с системами СОР / SОР. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 4(45). С. 96–100.
46. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Дискусійні питання реєстрації розчинів для гемодіалізу. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014*. С. 62–63.
47. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47.
48. Корецька А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. До питання розробки методики мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів для гемодіалізу. *Сучасні*

досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар.уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 160.

49. Костюченко А. Л. Эфферентная терапия. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. 432 с.

50. Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М. Патолофізіологія нирок : навч. посіб. Одеса: Фенікс, 2020. 144 с.

51. Кузьмина В.А. Екологічна безпека: Конспект лекцій. Одеса: Вид-во ТЕС, 2013. 131 с.

Режим доступу: [https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod\\_resource/content/1/Екобезпека\\_%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf](https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod_resource/content/1/Екобезпека_%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf)

52. Кузьмина Г.І., Строкань А.П. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2013. № 3. С. 144–147.

53. Кулизький М. В. Гемодіафільтрація як шлях покращення адекватності діалісної терапії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2012. № 4. С. 23–29.

54. Курята О. В., Фролова Є. О., Яценко Т. Д. Аналіз факторів дожиття до замісної ниркової терапії пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Нирки*. 2018. № 7(3). С. 150–157. DOI: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140198.

55. Кучма І. Л. Модифікація факторів ризику серцево-судинних ускладнень в плані оптимізації лікування хворих із хронічною хворобою нирок сеансами програмного гемодіалізу. *Медична інформатика та інженерія*. 2013. №4. С. 47–51.

56. Кушніренко С.В. Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок. *Нирки*. 2019. № 8(1). С. 7–22.

57. Кушніренко С.В. Хронічна хвороба нирок і гіперурикемія. *Ліки України*. 2020. № 3(239). С. 30–34.

58. Лашутин С. В. Мирова история гемодиализа. *Нефрология*. 2004. Том 8, № 3. С. 107–112.

59. Левченко О. І., Дикий О. М. Гемодіаліз за наявності показань і протипоказань. *Медицина неотложных состояний*. 2010. № 4. С. 108–110.

60. Ледебо И. Ацетатный и бикарбонатный гемодиализ: пер. с англ. М.: Веселые картинки, 1999. 220 с.
61. Леонтьев Д. А., Гудзь Н. І., Воловик Н. В., Кобець Г. В., Гризодуб О. І. Оцінка коректності результатів кількісного визначення глюкози в розчинах для перитонеального діалізу. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали наук.-практ. дист. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 129–130.
62. Ляшенко О. А., Коломыцев А. М., Бунина Т. И., Плотникова Н. Ф. Влияние уровня натрия на оптимальный подбор режимов гемодиализа для эффективной коррекции артериальной гипертензии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2009. Том 11. № 4. С. 351–352.
63. Марченко Т. В., Морозов Ю. А., Дементьева И. И., Вая Л. В. Эффективность и безопасность бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами при проведении программного гемодиализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. *Альманах клинической медицины*. 2013. № 28. С.32–36.
64. Мельничук М. Д., Кляченко О. Л., Бородай В. В. Екологія біологічних систем (екологія мікроорганізмів): навчальний посібник. Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2014. 248 с.
65. Методичні рекомендації «Класифікація медичних виробів» (затверджено наказом МОЗ № 142 від 22.01.2020). Київ. 2020. 45 с.
66. Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В. Формы ренальной остеодистрофии. *Клиническая нефрология*. 2011. № 3. С. 43–52.
67. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Козловская Л. В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий. *Клиническая нефрология*. 2011. № 1. С. 58–67.
68. Мнушко З. М., Євтушенко О. М., Страшний В. В. Систематизація ризиків у фармацевтичній галузі. *Вісник фармації*. 2001. № 3(27). С. 62–67.

69. Наказ Міністерства регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України № 316 «Про затвердження Правил приймання стічних вод до систем централізованого водовідведення та Порядку визначення розміру плати, що справляється за понаднормативні скиди стічних вод до систем централізованого водовідведення» від 01.12.2017р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0056-18#Text>
70. Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Режим доступу: [http://inephrology.kiev.ua/?page\\_id=1236](http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236).
71. Настанова 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» / розроб. М. О. Ляпунов, В. П. Георгієвський, О. П. Безугла, О. Я. Кричевська, Ю. В. Підпружников, В. Г. Нікітюк та ін. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2003. 42 с.
72. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» / розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова, Ю. Підпружников, В. Загорій. Вид. офіц. К.: МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2020. 338с.
73. Настанова «Лікарські засоби. Настанова з якості. Специфікація і контрольні випробування готової продукції. 42-3.2:2004». 42 с.
74. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» / розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О. Соловійов, Н. Тахтаулова. Вид. офіц. К.: МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2011. 33 с.
75. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації» / розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, О. Гризодуб, Т. Тихоненко, К. Жемерова, О. Соловійов. Вид. офіц. К.: МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2013. 32 с.
76. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2018 рік. Укл. Н.І.Козлюк, О. О. Разважаєва; ДУ «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. К., 2019. 178 с.

77. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням: 2015 рік / Укл.: Н. І. Козлюк, Паламар Б.1., С. С. Ніколаєнко, О. О. Дубина; ДУ «Інститут нефрології НАМН України». К., 2016. 200 с.
78. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009 рік / Укл.: Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусєва; МОЗ України, ДУ «Інститут нефрології АМН України». К., 2010. 89 с.
79. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік. Укл. Н.І.Козлюк, С.С.Ніколаєнко, М.В.Кулизький; АМН України, МОЗ України, ДУ «Інститут нефрології АМН України». К., 2013. 89 с.
80. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.
81. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Мед. информ. агентство». 2011. 592 с.
82. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. М.: МЕДпресс, 1999. 144с.
83. Оринчак М. А., Ерстенюк Г. М., Скрипник Н. В., Гаман І. О. Стан електролітного балансу крові у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VD стадії, які лікуються програмним гемодіалізом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 3. С. 145–147. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11595
84. Патіота Л. Е., Харченко Т. Ф., Левицька В. М., Харченко О. А., Юрченко Т. В., Денисенко Г. О. Сучасні вимоги до сертифікації медичних виробів. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2014. № 1–2. С. 80–84.
85. Пиріг Л. А. Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III–V стадій і гостру ниркову недостатність: аналіз та оцінка. *Нирки*. 2020. № 9(4). С. 202–205. DOI: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236.
86. Пиріг Л. А. Організація нефрологічної допомоги в Україні: сучасний стан і перспективи. *Нирки*. 2016. № 4(18). С. 9–11. DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84319.
87. Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Таран О.І. та ін. Нефрологія: національний підручник; за ред. Пирого Л.А. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с.

88. Пиццарелли Ф., Церраи Т., Даттоло П., Ферро Д. Он-лайн гемодильтрация с ацетатом и без него. *Нефрология*. 2009. Том 13. № 2. С. 50–54.
89. Поводзинський В. М. Принципи проектування систем вентиляції чистих приміщень у виробництві лікарських засобів. *Інтернаука*. 2020. № 4. DOI: 10.25313/2520-2057-2020-4-5714
90. Поз Я. Л., Строков А. Г., Копылова Ю. В. Гемодильтрация. История, развитие и современные стандарты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014. Том 16. № 1. С. 54–64.
91. Попович О. Р., Вронська Н. Ю., Ятчишин Ю. Й., Мальований М. С. Проблеми утилізації відходів фармацевтичної галузі (огляд). *Chemistry, Technology and Application of Substances*. 2020. № 3 (1). С.175–83.
92. Постанова Кабінету міністрів України № 753 «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів» від 2.10.2013 р. зі змінами. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-%D0%BF#Text>
93. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В., Коростелева Н. Ю., Дегтерева О. А., Боровская Е. А. и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология*. 2012. Том 16. № 2. С. 69–78.
94. Стецюк Е. А. Основы гемодиализа / Под ред. проф. Е. Б. Мазо. М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. 392 с.
95. Стецюк Е. А., Петров С. Н., Третьяков Б. В. Вода для гемодиализа. *Нефрология*. 2000. Том 4. № 2. С. 64–71.
96. Суглобова Е. Д. Проблема мониторинга качества диализирующих растворов. *Нефрология*. 2006. Том 10. № 1. С. 106–107.
97. Суржко Л. М. Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2006. № 2. С. 47–51.
98. Сучасні класифікації та стандарти лікування за хворювань внутрішніх органів. Невідкладні стан и в терапії / За ред. проф . Ю.М. Мостового. 20-те вид., доп. і перероб. Київ: Центр ДЗК, 2016. 688 с.

99. Сагайдак-Нікітюк Р. В., Голубцова К. К. Теоретичні засади управління екологічними ризиками фармацевтичних підприємств. *J. Science Rise*. 2016. Т. 14, № 18. С. 42–47. DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59255.
100. Устаткування асептичних і неасептичних виробництв лікарських засобів. Конспект лекцій. Уклад.: В. М. Поводзинський, В. Ю. Шибецький. К.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2017. 251с.
101. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: «Моріон», 2016. 1952 с.
102. Федотов А. Е. Загрязнение и бионагрузка. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2014. № 2. С. 36 – 38.
103. Філіпська А. М., Власенко О.І., Гудзь Н. І. Аспекти промислового виробництва концентратів для гемодіалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 3. С. 41–55.
104. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. Ключові аспекти фармацевтичної розробки розчинів для гемодіалізу. *XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*, м. Берлін – м. Київ, 18–23 серпня 2016 р.: матеріали конгресу. Одеса: Вид-во Бартенєва, 2016. С. 87.
105. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79. DOI: 10.15587/2519-4852.2017.91870
106. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Обґрунтування вмісту іонів натрію та калію в розчинах для гемодіалізу. *Бабенківські читання: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч.*, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 109.
107. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.
108. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалітичних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. Р. 130–131.

109. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.
110. Філіпська А., Гуцало А., Гудзь Н. Поширеність хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в світі. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, м. Львів, 28–29 вересня 2018 р. Львів, 2018. С. 152–154.
111. Циганок Л. П., Бубель Т. О., Вишнікін А. Б., Вашкевич О. Ю. Аналітична хімія. Хімічні методи аналізу: навчальний посібник. Дніпропетровськ: ДНУ ім. О.Гончара. 2014. 252 с.
112. Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum*. 2014. № 7. С. 51–64.
113. Шевченко В. О., Бондар В. С., Лукієнко О. В. Прогнозування стабільності парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Том 6. № 3. С. 206–207.
114. Шевченко В. Порівняльна характеристика методів стерилізації на основі стандартів. *Pharmatechexpo Journal*. 2020. № 3–4. С. 83–92.
115. Шлапак І. П., Борисенко Т. А., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л. До питання створення інфузійних розчинів з фізіологічними буферами. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1–2. С. 62–64.
116. Щудрова Т. С., Заморський І. І. Застосування препаратів бурштинової кислоти у складі комплексної терапії патології нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Том 16. № 3. Ч.2. С. 246–249.
117. Эпштейн Н. А. Определение внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости) при валидации методик в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 1 (14). С.106–117.

118. Яковлева О. С., Гетало О. В. Фармакоепідеміологічні та фармакоекономічні дослідження застосування засобів для перитонеального діалізу у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1. № 1. С. 73–79.
119. Agerstrand M., Berg C., Björlenius B., et al. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. *Environ Sci Technol*. 2015. Vol. 49(9). P. 5336–5345. DOI: 10.1021/acs.est.
120. Ahuja S., Scypinski S. *Handbook of modern pharmaceutical analysis*. 1st Edition. London: Academic Press. 2001. 566 p.
121. Ammirati A.L. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020. Vol. 66(1). P. s53- s59. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.
122. Asci G., Töz H., Ozkahya M., Duman S., Demirci M. S., Cirit M. and al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 24(6). P. 1014–1023.
123. Asserraji M., Maoujoud A., Belarbi M., Elfarouki R. Monitoring the microbiological quality of dialysate and treated water. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2014. Vol. 25(1). P. 91–95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017163>.
124. Ayodele O. E., Alebiosu C. O. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010. Vol. 17(3). P. 215–224.
125. Bart H., Malik. S. A. International report about kidney diseases in 4 European countries. Available at: [https://www.nvn.nl/files/nvn\\_nl/Report%20European%20countries%20and%20CKD\\_2015.pdf](https://www.nvn.nl/files/nvn_nl/Report%20European%20countries%20and%20CKD_2015.pdf).
126. Beige J., Lutter S., Martus P. On-site production of a dialysis bath from dry salts. Results of solute concentration control by routine clinical chemistry. *Clin Kidney J*. 2012. Vol. 5. P. 207–211.
127. Bikbov B., Purcell C., Levey A. S., Smith M., Abdoli A. et al.: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 709–733.

128. Bouya S., Balouchi A., Rafiemanesh H., Hesaraki M. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Iranian General Population: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ther Apher Dial.* 2018. Vol. 22(6). P. 594–599. DOI: 1111/1744-9987.12716.
129. Brück K., Stel V. S., Gambaro G., Hallan S., Völzke H., Ärnlöv J. et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016. Vol. 27. P. 2135–2147. DOI: 10.1681/ASN.2015050542.
130. Burmeister J. E., Miltersteiner D. da R., Burmeister B. O., Campos J. F. Risk of hypoglycemia during hemodialysis in diabetic patients is related to lower pre-dialysis glycemia. *Arch Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 59(2). P. 137–140.
131. Carrero J. J., Hecking M., Chesnaye N. C., Jager K. J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology.* 2018. Vol. 14. P. 151–164.
132. Chan C. T., Blankestijn P. J., Dember L. M., Gallieni M., Harris D. C. H., Lok C. E. et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescriptions: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2019. Vol. 96 (1). P. 37–47.
133. Chew H. S. J., Lopez V. Global impact of COVID-19 on weight and weight-related behaviors in the adult population: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol.18(4), Article number: 1876. DOI: 10.3390/ijerph18041876.
134. Chudek J., Wieczorowska-Tobis K., Zejda J., Broczek K., Skalska A., Zdrojewski T., Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. Vol. 29. P. 1073–1082. DOI: 10.1093/ndt/gft351.
135. Coulliette A. D., Arduino M. J. Hemodialysis and water quality. *J.Semin Dial.* 2013. Vol. 26(4). P. 427–438.
136. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit *NDT Plus.* 2009. Vol.2(6). P. 439–447. DOI. 10.1093/ndtplus/sfp136.

137. Dedeepya Sudunagunta, Venkatesh N. D., Meyyanathan S. N. Atomic absorption spectroscopy: a special emphasis on pharmaceutical and other applications. *Journal of Pharmacy Research*. 2012. Vol. 5(3). P. 1614–1619.
138. Desai N. Basics of base in hemodialysis solution: dialysate buffer production, delivery and decontamination. *Indian Journal of Nephrology*. 2015. Vol 25(4). P. 189–193.
139. Di Iorio B., Di Micco L., Bruzzese D., Nardone L., Russo L., Formisano P. et al. Ultrapure dialysis water obtained with additional ultrafilter may reduce inflammation in patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2017. № 30. P. 795–80. DOI: 10.1007/s40620-017-0422-x.
140. Duan J. Y., Duan G. C., Wang C. J., Liu D. W., Qiao Y. J., Pan S. K. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: a cross-sectional survey. *BMC Nephrology*. 2020. Vol. 21. Article number: 115. DOI: 10.1186/s12882-020-01761-5.
141. Duan J., Wang Ch., Liu D., Qiao Y., Pan S., Jiang D. et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9(1). P. 10408–11. DOI: 10.1038/s41598-019-46857-7.
142. Dunlop J. L., Vandal A. C., de Zoysa J. R. et al. Rationale and design of the sodium lowering in dialysate (SoLID) trial: a randomised controlled trial of low versus standard dialysate sodium concentration during hemodialysis for regression of left ventricular mass. *J. BMC Nephrol*. 2013. Vol. 14. P. 140–149.
143. Edalat-nejad M., Ghasemikhah R., Delavar M. Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014. 25(2). Vol. P.412–414.
144. Eknayan G. The history of dialysis: the wonderful apparatus of John Jacob Abel called the «artificial kidney». *Seminars in Dialysis*. 2009. Vol. 22(3). P. 287–96.
145. Elshahawy Y., Sany D., Shawky S. Outcome of individualized dialysate sodium concentration for hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013. Vol. 24(3). P. 507–513.
146. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition. 2018. 7072 p.

147. Fallahzadeh M. K., Sagheb M. M., Fallahzadeh M. H. In memorandum of world kidney day: chronic kidney disease: a common but often unnoticed major health problem. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011. Vol. 13(3). P. 164–166.
148. Featherstone P. J., Ball C. M. A brief history of haemodialysis and continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2019. № 47(3). P. 220–222.
149. Ferguson T. W., Tangri N., Rigatto C., Komenda P. Cost-effective treatment modalities for reducing morbidity associated with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015. Vol. 15(2). P. 243–252. DOI: 10.1586/14737167.2015.1012069.
150. Filipaska A., Bohdan B., Wieczorek P. P., Hudz N. Chronic kidney disease and dialysis therapy: incidence and prevalence in the world. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68(2). P. 463–470. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e65501.
151. Flythe J. E., Chang T. I., Gallagher M. P., Lindley E., Madero M., Sarafidis P. A. and al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2020. Vol. 97. P. 861–876.
152. Füzéki E., Groneberg D. A., Banzer W. Physical activity during COVID-19 induced lockdown: recommendations. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2020. Vol. 15. Article number: 25. Available at: <https://occup-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12995-020-00278-9>.
153. Gabutti, L., Lucchini, B., Marone, C. et al. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrol*. 2009. Vol. 10. Article number: 7. DOI: 10.1186/1471-2369-10-7.
154. Gaitonde D. Y., Cook D. L., Rivera I. M. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician*. 2017. Vol. 96(12). P. 776–783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431364>.
155. Glassock R. J., Warnock D. G., Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. Vol. 13(2). P. 104–114. DOI: 10.1038/nrneph.2016.163.

156. Glorieux G., Neiryneck N., Veys N., Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. P. 4010–4021. DOI: 10.1093/ndt/gfs306.
157. González-Pérez A., Saéz M. E., Vizcaya D., Lind M., Rodríguez L. A. G. Impact of chronic kidney disease definition on assessment of its incidence and risk factors in patients with newly diagnosed type 1 and type 2 diabetes in the UK: A cohort study using primary care data from the United Kingdom. *Primary Care Diabetes*. 2020. Vol. 14. P. 381–387. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.11.002.
158. Gorostidi M., Sánchez-Martínez M., Ruilope L. M., Graciani A., Cruz J. J. et al. Chronic kidney disease in Spain: prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología*. 2018. Vol. 38 (6). P. 606–615. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.04.004.
159. Hamm L. L., Nakhoul N., Hering-Smith K. S. Acid-base homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. Vol. 10 (12). P. 2232–2242.
160. Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L., Hirst J. A., O'Callaghan C. A., Lasserson D. S., Hobbs F. D. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016. Vol. 11(7) P. e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
161. Himmelfarb J., Vanholder R., Mehrotra R., Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. Vol. 16. P. 573–585. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0315-4#citeas>.
162. Hudz N. I., Filipaska A. M., Dilay N. V. Biological indexes of quality of solutions for dialysis therapy. *Фармація XXI: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 13–16 вересня 2016 р.): у 2 т. Т.1/МОЗ України, Національний фармацевтичний університет; ред.: В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: С. Ю. Данильченко та ін. Харків: НФаУ, 2016. С. 305.*
163. Hudz N. I., Ślęzak E., Filipaska A. M., Korytniuk R. S., Wieczorek P. P. Analysis end stage of chronic kidney disease prevalence and incident in the world. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: збірник наукових праць, вип. 3. X.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 6–9.*

164. ISO 23500-1:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 1: General requirements». Available at: <https://www.iso.org/standard/67610.html>.
165. ISO 23500-3:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies». Available at: <https://www.iso.org/standard/67612.html>.
166. Jha V. Current status of end-stage renal disease care in India and Pakistan. *Kidney International Supplements*. 2013. Vol. 3(2). P. 157–160. doi:10.1038/kisup.2013.3.
167. Jha V. ERSD burden in South Asia: the challenges we are facing. *Clin Nephrology*. 2015. Vol. 83(1). P. S 7–S 10.
168. Jha V., Wang A. Y.-M., Wang H. Y. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol.27. P. iii32–38. DOI: 10.1093/ndt/gfs113.
169. Jung E. S., Lee J., Lee J. W. et al. Increasing the dialysate sodium concentration based on serum sodium concentrations exacerbates weight gain and thirst in hemodialysis patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013. Vol. 230. № 2. P. 117–121.
170. Kawanishi H., Akiba T., Masakane I. et al. Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese society for dialysis therapy 2008. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009. Vol. 13(2). P. 161–166. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00674.x.
171. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005. Vol. 365(9455). P. 217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
172. Kibria G. M. A., Crispen R. Prevalence and trends of chronic kidney disease and its risk factors among US adults: An analysis of NHANES 2003–18. *Preventive Medicine Reports*. 2020. Vol. 20. DOI: 10.1016/j.pmedr.2020.101193.
173. Kohn O. F., Kjellstrand C. M., Ing T. S. Dual-concentrate bicarbonate-based hemodialysis: know your buffers. *Artificial Organs*. 2012. Vol. 36(9). P. 765–768.
174. Koretska A. M., Dilaj N. V. The development of laboratory technology of the concentrated solution for haemodialysis. *Topical issues of new drugs development: abstracts*

of international scientific and practical conference of young scientists and students (23 April 2015). Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. P. 200–201.

175. Kumar V., Jha V. End-stage renal disease care in South Asia: demographics, economics, and opportunities. *Clinical Nephrology*. 2016. Vol. 86(1). P. 23–26. DOI: 10.5414/CNP86S103.

176. Lameire N., Jager K., Biesen W. V., Bacquer D. D., Vanholder R. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney International*. 2005. Vol. 68(99). P. S30–S38. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09907.x.

177. Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., Nahas M. E, Astor B. C., Matsushita K. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011. Vol. 80(1). P. 17–28. DOI: 10.1038/ki.2010.483.

178. Lew S. Q., Kohn O. F., Cheng Y. L., Kjellstrand C. M., Ing T. S. Three-stream, bicarbonate-based hemodialysis solution delivery system revisited: with an emphasis on some aspects of acid-base principles. *Artificial Organs*. 2017. Vol. 41(6). P. 509–518.

179. Li P. K. T., Garcia-Garcia G., Lui S. F., Andreoli S., Fung W. W. S., Hradsky A. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Nephrologia*. 2020. Vol. 40(2). P. 133–141. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.03.016.

180. Li P. K. T., Kwong V. W. K. Current challenges and opportunities in PD. *Seminars in Nephrology*. 2017. Vol. 37(1). P. 2–9.

181. Li P. K. T., Lui S. L., Ng J. K.C., Cai G. Y., Chan C. T, Chen H. C. et al. Addressing the burden of dialysis around the world: a summary of the roundtable discussion on dialysis economics at the First international congress of Chinese nephrologists 2015. *Nephrology*. 2017. Vol. 22. P. 3–8. DOI:10.1111/nep.13143.

182. Lindsay R. M., Buoncrisiani U., Lockridge R. S., Pierratos A., Ting G. O. Daily and nocturnal hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 2004. Vol. 145. P. 1–9.

183. Locatelli F., La Milia V., Violo L., Del Vecchio L., Di Filippo S. Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J*. 2015. Vol. 8(5) P. 580–589.

184. Lv J. C., Zhang L. X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1165. P. 3–15.

185. Matsushita K., Jassal S. K., Sang Yi., Ballew Sh. H., Grams M. E. et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *E ClinicalMedicine*. 2020. Vol. 27. Article number: 100552. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100552.
186. McGill R. L., Weiner D. E. Dialysate Composition for Hemodialysis: Changes and Changing Risk. *Semin Dial*. 2017. Vol 30 (2). P. 112–120.
187. Montanari L.B., Sartori F.G., Cardoso M.J.O., Varo S.D.; Pires R.H.; Leite C.Q.F. et al. Microbiological contamination of a hemodialysis center water distribution system. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2009. 51(1). P. 37-43.
188. Mudgal S., De Toni A., Lockwood S. et al. Study on the environmental risks of medicinal products. FINAL REPORT Executive agency for health and consumers 12 December 2013. URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study_environment.pdf).
189. Murali M., Sathyanarayana D., Muthusethupathy M. Assessment of quality of life in chronic kidney disease patients using the kidney disease quality of life-short form<sup>tm</sup> questionnaire in Indian population: a community based study. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015. Vol. 8(1). P. 271–274.
190. Nystrand R. Microbiology of Water and Fluids for Hemodialysis. *J Chin Med Assoc*. 2008. Vol. 71(5). P. 223-229.
191. Nystrand R. Official recommendations for quality of fluids in dialysis -the need for standardization. *J Ren Care*. 2009. Vol. 35(2). P. 74-81.
192. Oie S., Kamiya A., Yoneda I., Uchiyama K., Tsuchida M., Takai K., Naito K. Microbial contamination of dialysate and its prevention in haemodialysis units. *Journal of Hospital Infection*. 2003. Vol. 54(2). P. 115-119. DOI: 10.1016/S0195-6701(02)00402-4.
193. Palmeira-de-Oliveira R., Machado R. M., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A. Testing vaginal irritation with the hen's egg test-chorioallantoic membrane assay. *Altex*. 2018. Vol. 35(4). P. 495–503.
194. Palmer B. F. Dialysate composition in hemodialysis and peritoneal dialysis. *In Principles and Practice of Dialysis. Wolters Kluwer Health Adis (ESP)*. 2012. P. 25–41.

195. Panichi V., Fiaccadori E., Rosati A., Fanelli R., Bernabini G., Scatena A., Pizzarelli F. Post-dilution on line haemodiafiltration with citrate dialysate: first clinical experience in chronic dialysis patients. *Scientific World Journal*. 2013. Article ID: 703612. DOI: 10.1155/2013/703612.
196. Pérez-García R., García Maset R., Gonzalez Parra E., Solozábal Campos C., Ramírez Chamond R., Martín-Rabadán P. et al. Guideline for dialysate quality of Spanish Society of Nephrology (second edition, 2015). *Nefrologia*. 2016. Vol. 36(3). P. 217–332. Available at: <https://www.revistanefrologia.com/en-guideline-for-dialysate-quality-spanish-society-nephrology-second-edition-2015--articulo-S2013251416300013>.
197. Piston M., Dol I., Knochen M. Multiparametric flow system for the automated determination of sodium, potassium, calcium, and magnesium in large-volume parenteral solutions and concentrated hemodialysis solutions. *Journal of Automated Methods and Management in Chemistry*. 2006. Article ID 47627. P. 1–6.
198. Pontoriero G., Pozzoni P., Andrulli S. and Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. Vol. 18(7). P. vii21–vii25. DOI: 10.1093/ndt/gfg1074.
199. Pun P. H., Horton J. R., Middleton J. P. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 8(5). P. 797–803.
200. Ramsauer B., Engels G. E., Graaff R., Sikole A., Arsov S., Stegmayr B. Skin- and plasmaauto fluorescence in hemodialysis with glucose-free or glucose-containing dialysate. *BMC Nephrol*. 2017. Vol. 18. Article number: 5. DOI:10.1186/s12882-016-0418-0.
201. Sam R. Hemodialysis: Diffusion and Ultrafiltration. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2014. № 1(2). Article number: 1010. Available at: <http://austinpublishinggroup.com/nephrology/fulltext/ajnh-v1-id1010.php>.
202. Sands J. J., Kotanko P., Segal J. H., Ho C. H., Usvat L., Young A. et al. Effects of citrate acid concentrate (citrasate®) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif*. 2012. Vol. 33(1–3). P. 199–204. DOI: 10.1159/000334157.

203. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010. Vol. 87(1). P. 4–14. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
204. Tentori F., Karaboyas A., Robinson B. M. et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013. Vol. 62(4). P.738–46. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.035.
205. Teschan P. E. Hemodialysis in military casualties. *American Society for Artificial Internal Organs.* 1955. Vol. 1. P. 52–53.
206. Thurlow J. S., Joshi M., Yan G., Norris K. C., Agodoa L. Y., Yuan C. M., Nee R. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *Am J Nephrol.* 2021. Vol. 52. P. 98–107.
207. Torrente J., Coronel F., Herrero J.A., Macia M., Barrientos A. Partial substitution of sodium lactate for sodium acetate in the bath fluid for hemodialysis. *Artif Organs.* 1990. Vol.14(1). P. 2–6. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1990.tb01585.x. PMID: 2302074.
208. Tsai M.H., Fang Y.W., Liou H.H., Leu J.G., Lin B.S. Association of serum aluminum levels with mortality in patients on chronic hemodialysis. *Scientific Reports.* 2018. Vol. 8 . Article number: 16729. DOI: 10.1038/s41598-018-34799-5.
209. Vadakedath S., Kandi V. Dialysis: a review of the mechanisms underlying complications in the management of chronic renal failure. *Cureus.* 2017. Vol. 9(8). e1603. DOI:10.7759/cureus.1603.
210. Venuthurupalli S. K., Hoy W., Healy H., Salisbury A., Fassett R. G. Chronic kidney disease registry, queensland (CKD. QLD registry) progress report. *Nephrology.* 2012. Vol. 17(2). P. 78. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01633.x.
211. Vučak J., Vučk E., Balint I. Diagnostic approach to patients with chronic kidney disease. *Acta Med Croatica.* 2016. Vol. 70(4–5). P. 289–294.
212. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2016. Vol. 389(10075). P. 1238–1252. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32064-5.
213. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

214. Yang C., Wang H., Zhao X., Matsushita K., Coresh J., Zhang L., Zhao M. H. CKD in China: evolving spectrum and public health implications. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020. Vol. 76(2) P. 258–264. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.032.
215. Use of International Standard ISO-10993, «Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing». Available at: <https://www.fda.gov/media/85865/download>.
216. Zdrojewski Ł., Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P., Król E., Wyrzykowski B., Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 31. P 433–439. DOI: 10.1093/ndt/gfv369.
217. Zhang L., Wang F., Wang L., Wang W., Liu B., Liu J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2012. Vol. 379 (9818). P. 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

## Додаток А

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

1. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури стосовно ГД, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку)
2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку)
3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку)
4. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис/Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку)
5. Filipka A., Bohdan B., Wiczorek P. P., Hudz N. Chronic kidney disease and dialysis therapy: incidence and prevalence in the world. *Pharmacia*. 2021. 68(2). P. 463–470. (Публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus і Web of Science і віднесене до третього квартилю (Q3) в базі Scientific Journal Rankings; особистий внесок: опрацювання джерел літератури, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовці й оформленні статті до друку).

### Публікації в інших виданнях

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

### Тези доповідей на наукових конференціях

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

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

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

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

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

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

13. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу та гемодіалізу. *Досягнення клінічної*

*фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини*: матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Вінниця, 9–10 листопада 2015 р. Вінниця: Нілан-ЛТД, 2015. С. 106–109.

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

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

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

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

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

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

## Додаток Б



Medical University of Lublin  
 Faculty of Pharmacy with Medical Analytics Division  
 Department of Pharmaceutical Microbiology with Laboratory  
 for Microbiological Diagnostics  
 Dr. W. Chodźki 1 Str., 20-093 Lublin; tel. (fax) 81-4487100

Lublin, 04.03.2017

## Certificate

This certificate confirms that

**Anna Filipka**

assistant of Drug Technology and Biopharmaceutics Department Danylo Halytsky  
 Lviv National Medical University, Ukraine

participated in the training in the laboratory of Department of Pharmaceutical Microbiology with Laboratory for Microbiological Diagnostics, Medical University of Lublin, Poland for the assessment of the microbiological quality indexes of pharmaceutical preparations and for the experimental research stay with her own samples of investigational medicinal products in the course of 27.02-4.03.2017.

During the training Anna Filipka was acquainted with the evaluation methods for determination of antimicrobial activity of medicinal products against bacteria (both Gram-negative and Gram-positive) and fungi (yeasts, moulds, dermatophytes) as well as the methods for performing sterility and microbiological purity determination tests of the investigational medicinal products including solutions for peritoneal dialysis and concentrates for haemodialysis.

The following methods to check antimicrobial activity of the tested antimicrobial products were used:

- agar well diffusion method
- broth microdilution method

The two methods to check sterility and microbiological purity of the tested products were used:

- membrane filtration
- direct inoculation.

KIEROWNIK  
 Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej  
 z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej  
  
 prof. dr hab. Anna Malm

02525 Dr n. farm. Urszula Kosikowska  
 DIAGNOSTA LABORATORYJNY  
 Specjalista mikrobiolog



Продовж. дод. Б



EUROPEAN UNION  
POLAND  
OPOLE UNIVERSITY

## CERTIFICATE OF TRAINEESHIP

THIS IS TO CERTIFY THAT  
ANNA FILIPSKA

HAS BEEN TRAINED IN THE LABORATORIES OF ANALYTICAL AND  
ECOLOGICAL CHEMISTRY OF FACULTY OF CHEMISTRY AND  
CONDUCTED ASSAY ACETATE AND CHLORIDE IONS IN HEAMODIALYSIS  
SOLUTIONS, AND ALSO GOT ACQUAINTED WITH FUNCTIONS OF THE  
ANALYTICAL EQUIPMENT OF THESE LABORATORIES

Dean of Faculty of Chemistry  
Opole University  
Professor

Piotr P. Wiczorek, Ph. D. D.Sc.

*11.07. - 04.08. 2016r. P. Wiczorek*  
Dziekan  
Wydziału Chemii  
prof. dr hab. inż. Piotr P. Wiczorek

Opole University Rector  
Professor

Marek Masnyk, Ph. D. D.Sc.

Rektor  
Uniwersytetu Opolskiego  
*Marek Masnyk*  
prof. dr hab. Marek Masnyk

Продовж. дод. Б

МОЗ УКРАЇНИ  
 ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
 ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО  
 79010 м. Львів, вул. Галарська, 69  
 25 червня 2021 р.  
 " \_\_\_\_\_ 20 \_\_р.  
 № \_\_\_\_\_

## Довідка про підтвердження експериментальних робіт

Протягом серпня 2014 р. – червня 2021 р. здобувач кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Анна Філіпська проводила технолого-аналітичні дослідження з розробки рідких кислотних концентратів для гемодіалізу на базі асептичного відділу Навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Завідувач Навчально-виробничої аптеки № 1  
 Львівського національного медичного  
 університету імені Данила Галицького



  
 М.М. Фетько

Провізор-аналітик Навчально-виробничої аптеки № 1  
 Львівського національного медичного  
 університету імені Данила Галицького



Л.В. Процах

## Додаток В



**ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21**  
 виробництва  
 Ацеталь, рідкий кислотний концентрат  
 для гемодіалізу  
 по 5000 мл у полімерному контейнері

Функція	Посада	П.І.Б	Підпис	Дата
Розроблено:	Асистент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького	А. М. Філіпська		18.05.2021
Узгоджено	Доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького	Н. І. Гудзь		18.05.2021
	Директор з виробництва ДП « Фарматрейд»	Г. С. Фок		
	Директор з якості ДП « Фарматрейд»	Т. А. Прийма		

Введено в дію “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Термін дії до “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 1 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

**1. Найменування продукції**

АЦЕТАЛЬ, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері

**Склад на 1000 мл розчину**

№ з/п	Назва активних і допоміжних речовин	Специфікації для вхідного контролю	Кількість на 1 л	Вміст активної речовини в сировині
	<i>активні речовини</i>			
1.	Натрію хлорид	СПФ № 1	210,68 г	99–100,5 %
2.	Калію хлорид	СПФ № 2	5,22 г	99–101 %
3.	Кальцію хлорид дигідрат	СПФ № 3	6,43 г	97–103 %
4.	Магнію хлорид гексагідрат	СПФ № 4	3,56 г	98–101 %
5.	Оцтова кислота льодяна	СПФ № 5	6,31 г	99–100,5 %
6.	Глюкози моногідрату	СПФ № 6	38,46 г	вода 7–9,5 %
	<i>допоміжні речовини</i>			
7.	Вода для ін'єкцій	СПФ № 7	до 1 л	

**Склад на серію препарату 1325 л**

№ з/п	Назва активних і допоміжних речовин	Специфікації для вхідного контролю	Кількість на стандартну серію 1325 л	Вміст активної речовини в сировині
	<i>активні речовини</i>			
1.	Натрію хлорид	СПФ № 1	279,151 кг	100 %
2.	Калію хлорид	СПФ № 2	6,917 кг	100 %
3.	Кальцію хлорид дигідрат	СПФ № 3	8,520 кг	100 %
4.	Магнію хлорид гексагідрат	СПФ № 4	4,717 кг	100 %
5.	Оцтова кислота льодяна	СПФ № 5	8,361 кг	100 %
6.	Глюкози моногідрат	СПФ № 6	50,960 кг	вода 7–9,5 %
	<i>допоміжні речовин</i>			
7.	Вода для ін'єкцій	СПФ № 7	до 1325 л	

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 2 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

**Іонний та мольний склад препарату на 1 л**

Компонент	Іонний/молекулярний склад г в 1 л	Мольний склад, ммоль в 1 л
Натрій-іон (Na <sup>+</sup> )	82,879 г	3605,0 ммоль
Калій-іон (K <sup>+</sup> )	2,736 г	70,0 ммоль
Кальцій-іон (Ca <sup>2+</sup> )	1,754 г	43,75 ммоль
Магній-іон (Mg <sup>2+</sup> )	0,425 г	17,5 ммоль
Хлорид-іон (Cl <sup>-</sup> )	130,824 г	3797,5 ммоль
Оцтова кислота (CH <sub>3</sub> COOH)	6,195 г	105,0 ммоль
Глюкоза безводна	35,00	194,4 ммоль

**Розрахунки:**

Натрію хлориду:  $3605 \text{ ммоль/л} \times 58,44 \text{ г/моль} : 1000 = 210,68 \text{ г/л}$

Калію хлориду:  $70,0 \text{ ммоль/л} \times 74,6 \text{ г/моль} : 1000 = 5,22 \text{ г/л}$

Кальцію хлориду гексагідрату:  $43,75 \text{ ммоль/л} \times 219,1 \text{ г/моль} : 1000 = 9,56 \text{ г/л}$

Магнію хлориду гексагідрату:  $17,5 \text{ ммоль/л} \times 203,3 \text{ г/моль} : 1000 = 3,56 \text{ г/л}$

Оцтової кислоти льодяної:  $105 \text{ ммоль/л} \times 60,1 \text{ г/моль} : 1000 = 6,31 \text{ г/л}$

Глюкози моногідрату:  $35 \text{ г/л} : 0,91 = 38,46 \text{ г/л}$

Води для ін'єкцій: до 1 л

**Опис**

Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти. Теоретична осмолярність близько 7833 мосмоль/л. Об'єм, що витягається, не менший за номінальний об'єм, зазначений на контейнері.

**Кількісне визначення:** Іони натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-іони, оцтова кислота, глюкоза – від 95 % до 105 % від заявленого вмісту для готової продукції і від 96,6 % до 103,4 % під час міжопераційного контролю.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Після відкриття вміст контейнера використати негайно. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: **2 роки.**

**Упакування:**

5000 мл розчину у контейнерах полімерних. Контейнери укладають в картонні ящики, додають пакувальний лист і відповідну кількість інструкцій для медичного застосування. Заповнений ящик обклеюють скотчем і наклеюють групову етикетку. Допускається зміна кількості контейнерів у груповій упаковці за домовленістю із споживачем.

**Допоміжні матеріали**

№ з/п	Назва матеріалів	НТД
1	Контейнер полімерний (каністра з закупорювальним елементом)	Специфікація № 8
3	Етикетка	Специфікація № 9
4	Чорнило для нанесення номеру серії	Специфікація № 10
5	Картонний ящик	Специфікація № 11
6	Пакувальний лист, етикетка на картонний ящик, інструкція для медичного застосування	Специфікація № 12
7	Скотч	Специфікація № 13

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 3 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

**2. КОРОТКИЙ ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ****Стадія ДР 1 Санітарна підготовка виробництва**

Технологічний процес проводять у приміщеннях класу С .

- Підготовка повітря виробничих приміщень згідно з СОП «Порядок підготовки повітря чистих приміщень, контроль температури й вологості повітря виробничих приміщень згідно з СОП «Контроль параметрів мікроклімату в «чистих» виробничих приміщеннях». Контроль чистоти повітря за кількістю мікроорганізмів і часток згідно з СОП «Контроль мікробної контамінації повітря чистих приміщень», СОП «Контроль концентрації аерозольних часток у повітрі «чистих виробничих приміщень».
- Санітарна підготовка виробничих приміщень згідно з СОП «Підготовка виробничих некласифікованих і невиробничих приміщень», СОП «Підготовка приміщень чистоти», СОП «Підготовка приміщення і обладнання для стерильної фільтрації розчину, наповнення й закупорювання контейнерів.
- Контроль ефективності санітарної підготовки класифікованих приміщень і обладнання згідно з СОП «Контроль мікробної контамінації поверхонь та обладнання в чистих приміщеннях»;
- Підготовка технологічного обладнання згідно з СОП підготовки й обслуговування обладнання, яке використовують у технологічному процесі.
- Періодичний контроль ефективності очищення за показником «чистота робочих поверхонь»: мікробіологічна чистота й відсутність залишків активних речовин і мийних засобів згідно з СОП «Контроль промивних вод після очищення технологічного обладнання».
- Підготовка технологічного одягу згідно з СОП «Підготовка технологічного одягу».
- Контроль якості підготовки одягу згідно з СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу».
- Підготовку персонал згідно з СОП «Правила поведінки персоналу в чистих приміщеннях», СОП «Техніка обробки рук», СОП «Процедура перевдягання, дотримання мікробіологічної чистоти рук (гумових рукавичок), СОП «Контроль мікробної контамінації рук персоналу», контроль відсутності інфекційних захворювань і відкритих ран на шкірі персоналу, який працює в класифікованих приміщеннях, кожну зміну до початку роботи.
- Приготування дезінфекційних засобів згідно з СОП «Приготування, чергування, зберігання й застосування дезінфекційних засобів»;
- Періодичний контроль правильності приготування, застосування і періодичності зміни дезінфекційних розчинів.
- Після закінчення наповнення серії обладнання миють водою для ін'єкцій згідно з РМ «Миття технологічного обладнання. Відбір зразків промивних вод». Якість миття контролюють відповідно до методики контролю СОП «Промивні води»

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 4 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

• Після проведення санітарної підготовки обладнання та приміщень, після проведення операції чи в кінці зміни, технологічне обладнання та приміщення маркуються статусними етикетками згідно СОП «Порядок маркування обладнання і приміщень».

Технологічний процес здійснюють відповідно до Технологічної інструкції та Інструкції з пакування. Для виробництва рідкого кислотного концентрату для гемодіалізу Ацеталь використовують сировину й матеріали, які пройшли вхідний контроль за показниками специфікацій вхідного контролю, після видачі дозволу відділом контролю якості (ВКЯ) на використання.

#### **Операція ДР 1.1 Підготовка сировини й матеріалів.**

У виробництві препарату використовують сировину, що пройшла вхідний контроль в лабораторії ВКЯ, та відповідає всім показникам якості. Вхідний контроль проводять згідно СОП «Контроль вхідних матеріалів».

Сировину, допоміжні речовини і таропакувальні матеріали зберігають у складських приміщеннях, які мають належні умови зберігання: відокремлені одна від одної зони для зберігання сировини, допоміжних речовин і таропакувальних матеріалів. Субстанції, пакувальні й допоміжні матеріали, друкована продукція надходять у складські приміщення згідно з СОП «Порядок надходження вихідної сировини й матеріалів первинного пакування на склад підприємства». Сировину для виробництва зі складу передають через шлюз для матеріалів класу D/C на чистий проміжний склад для дезінфекції первинного пакування. Розтарену сировину переміщують у приміщення класу С. Матеріали первинного пакування готують згідно з СОП підприємства у приміщеннях класу чистоти D. Підготовлені контейнери і закупорювальні засоби переміщують у приміщення чистоти С з ламінарним потоком класу чистоти С на машину для наповнення.

ВКЯ контролює якість підготовки матеріалів первинної упаковки згідно з СОП «Контроль матеріалів первинного пакування на мікробіологічну чистоту й механічні вклучення».

#### **Операція ДР 1.2. Отримання води для ін'єкцій.**

Воду очищену одержують із води питної шляхом пом'якшення й дехлорування з подальшим очищенням іонообмінними смолами. Вода очищена надходить на виробничу дільницю по промаркованому трубопроводу і за якістю повинна відповідати вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) й специфікації «Вода очищена». Воду очищену використовують для підготовки матеріалів первинного пакування, очищення обладнання й приготування дезінфікуючих розчинів. Воду для ін'єкцій одержують із води очищеної методом дистиляції. Вода для ін'єкцій надходить на виробничу дільницю по трубопроводу з відповідним промаркуванням. Вода для ін'єкцій повинна відповідати вимогам ДФУ, специфікації «Вода для ін'єкцій» і витримувати випробування на вміст алюмінію. Воду для ін'єкцій використовують на стадії приготування розчинів і підготовки елементів первинної упаковки. Стиснуте повітря виробляють за допомогою компресора згідно з СОП «Порядок підготовки стиснутого повітря».

#### **Стадія ТП 2 Приготування розчину.**

Кількості активних речовин (субстанцій-кристалогідратів: кальцію дигідрат, магнію гексагідрат, глюкози моногідрат) коригують на серію розчину з урахуванням фактичного кількісного вмісту основної речовини за результатами вхідного контролю. Інші додають без урахування кількісного

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 5 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

вмісту (натрію хлорид, калію хлорид, оцтова кислота). Сировину зважують у приміщенні приготування розчинів згідно із СОП «Зважування сировини» в промаркованих емкостях на вагах із роздруківкою інформації, яку додають до протоколу зважування сировини. Фактичні показники маси зважених активних речовин фіксують у протоколі.

Розчин готують у приміщенні класу С, дотримуючись вимог СОП «Порядок зважування сировини й приготування розчинів».

На реакторі встановлюють за допомогою датчика рівень необхідного об'єму 900л (близько 2/3 від запланованого об'єму). Реактор наповнюють водою для ін'єкцій з температурою 50-55 °С, Завантажують субстанції натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду дигідрат, магнію хлориду гексагідрат, глюкози моногідрату і оцтової кислоти льодяної. Вмикають мішалку і перемішують розчин не менше 25–30 хв для повного розчинення компонентів і гомогенізації.

Доводять об'єм розчину у реакторі водою для ін'єкцій до 1325 л (заданого об'єму). Після регламентного часу перемішування апаратник із крану, який знаходиться на трубопроводі під реактором, відбирає в колбу пробу (відповідно до СОП «Порядок відбору проби з реактору») напівпродукту для контролю таких показників: опис, прозорість, кольоровість розчину, значення рН, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом, суми іонів кальцію та магнію – комплексометричним методом, іонів кальцію або іонів магнію методом атомно-абсорбційної спектроскопії; глюкози – йодометричним методом, оцтової кислоти – алкаліметричним методом, суми натрію хлориду й калію хлориду розрахунковим методом. Діапазон кількісного вмісту компонентів під час технологічного процесу повинен бути в межах 96,6%–103,4 % для гарантованого забезпечення вмісту компонентів від 95% до 105 % протягом зберігання, враховуючи вимоги до невизначеності методики аналізу (1,6 %).

Якщо виявлено відхилення від зазначених параметрів майстер/технолог робить розрахунок і у розчин додають необхідні субстанції або воду для ін'єкцій. Перемішують не менше 10 хв, повторно відбирають пробу і проводять повторний аналіз.

За умови позитивного результату проміжного контролю розчин передають на стадію ТП 2 «Фільтрування розчину».

### Стадія ТП 3. Фільтрування розчину.

Розчин фільтрують у приміщенні класу С з ламінарним потоком класу С, використовуючи фільтри з рейтингом фільтрації 1,0 мкм (попередня фільтрація) і рейтингом фільтрації 0,22 мкм (стерилізуюча фільтрація).

Підготовку фільтрів і періодичність їх заміни описано в процедурі СОП «Підготовка, перевірка й заміна фільтрів фільтруючої установки». Герметичність фільтрувальної установки й цілісність фільтрів перевіряють методом «точки бульбашки».

### Стадія ТП 4. Наповнення контейнерів розчином, закупорювання.

Контейнери відповідного номінального об'єму наповнюють профільтрованим розчином і закупорюють у приміщенні класу чистоти С на машинах для наповнення розчином із ламінарним потоком класу С.

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 6 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

Перед наповненням промивають систему дозування машин розчином не менше 2 разів по 10 л і зливають його в каналізацію після відповідного розведення. На блоці управління наповнення встановлюють об'єм наповнення контейнерів. Контейнери надходять до штуцера дозуючого пристрою, який наповнює контейнери і закупорюють. Об'єм наповнення і герметичність закупорення контролюють кожну годину зважуванням наповненого контейнера на вагах згідно з вимогами СОП «Перевірка номінального об'єму і закупорювання в процесі наповнення».

#### **Стадія ТП 5. Етикетування, нанесення номера серії і терміну придатності.**

По транспортеру контейнери надходять для етикетування етикеткою з попередньо нанесеним номером серії і терміном придатності. Після етикетування контейнери укладають на візки в некласифікованій зоні. Промарковані контейнери укладають на полицки транспортного візка для переміщення в зону пакування контейнерів у картонні ящики.

Відходи, одержані на стадії, збирають у спеціально промарковані ємності, які передають на знищення або утилізацію відповідно до СОП «Порядок поводження з відходами і їх передачі на утилізацію».

Після завершення розливу розчину в контейнери очищують обладнання й готують його до роботи згідно з відповідними СОП. Після проведеної очистки ВКЯ здійснює контроль промивних вод з обладнання на залишковий вміст активних речовин (у разі, якщо наступною серією не буде рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу «Ацеталь») згідно СОП «Контроль промивних вод після очищення технологічного обладнання».

#### **Стадія ТП 6. Пакування в картонні ящики**

Контейнери з наклеєною етикеткою поміщають в картонні ящики разом з відповідною кількістю інструкцій та пакувальним листом. Ящики заклеюють скотчем. На кожен ящик наклеюють групову етикетку.

Контролер ВКЯ відбирає зразки для контролю готової продукції на відповідність МКЯ і для арбітражного зберігання.

На час контролю запаковану серію розмішують на складу готової продукції, а після отримання сертифікату якості з відміткою «Дозволено до реалізації» відвантажують лікувальним закладам або іншим організаціям.

Відходи, що одержані на стадії, збирають окремо за назвами у спеціально промарковані відповідно до СОП «Порядок поводження з відходами і їх передачі на утилізацію».

Невикористані непромарковані друковані матеріали обліковують і повертають на склад відповідно до СОП «Отримання друкованої продукції для цеху, облік і видача в роботу»; друковані матеріали з дефектами і невикористані промарковані знищують відповідно до СОП «Порядок поводження з відходами».

#### **Стадія ТП 7. Утилізація технологічних втрат.**

Втрати (контейнери, паперова продукція, розчин), які утворюються на різних стадіях збирають у мішки і відвантажують організаціям, які використовують відходи як вторинну сировину або їх знищують. Розчин може бути утилізовано шляхом відповідного розведення і зливу в каналізацію.

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 7 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

**4. ПОРЯДОК ФОРМУВАННЯ СЕРІЇ І ПОВОДЖЕННЯ З ГОТОВОЮ ПРОДУКЦІЄЮ**

Кожну серію готової продукції виробляють відповідно до технологічної інструкції (ТІ) та інструкції з пакування (ІП). Виробничу серію препарату формують із розчину, який виготовлено під час одного завантаження реактора, профільтровано через фільтрувальну установку, розлито в контейнери за допомогою машини для наповнення, закупорено закупорювальним засобом.

Наважки субстанцій розраховують для розміру серії 1325 л за об'ємом реактора. Допустимі межі розміру виробничої серії препарату складають  $\pm 2\%$  від очікуваного розміру серії з урахуванням можливих неконтрольованих коливань втрат, що виникають у технологічному процесі, зокрема через незначні відхилення об'єму наповнення реактора і контейнерів тощо.

Регламентований очікуваний вихід складає 90 % для контейнерів з номінальним об'ємом 5 л від теоретичного завантаження.

Перед початком виробництва кожної серії препарату виробничої присвоюють номер згідно з СОП «Порядок присвоєння номера серії».

Під час виробництва й пакування кожної серії препарату відповідальна особа формує Досьє серії відповідно до СОП «Формування Досьє на серію готової продукції», що складається з протоколів виробництва/пакування серії, етикеток, що підтверджують готовність обладнання й приміщень до роботи, аналітичних листків вхідного контролю на сировину і матеріали, сертифікату якості серії тощо. Досьє серії зберігають протягом 5 років після видачі дозволу на реалізацію Уповноваженою особою підприємства.

Продукцію в груповому пакуванні складають на піддон, передають на склад готової продукції і маркують кожен піддон постелажною картою з смужкою жовтого кольору «КАРАНТИН» згідно з СОП «Карантинне зберігання готової продукції» і зберігають за температури не вище 25 °С до отримання результатів контролю за всіма показниками якості МКЯ.

Після отримання позитивних результатів контролю серії на відповідність показникам якості і аналізу уповноважена особа оформляє сертифікат якості на серію готової продукції з відміткою «Дозволено до реалізації». Контролер якості маркує постелажною смужкою зеленого кольору «ДОЗВОЛЕНО ДО РЕАЛІЗАЦІЇ»

Контрольні й архівні зразки від кожної серії готової продукції відбирають під час відбору проб готової продукції для контролю якості згідно з вимогами МКЯ у необхідній кількості відповідно до СОП «Порядок відбору проб готової продукції для архівних і контрольних зразків». Архівні зразки готової продукції зберігають в порядку, визначеному СОП «Правила зберігання архівних зразків», протягом одного року після закінчення терміну придатності відповідної серії препарату.

**5. ДАНІ ПРО ВАЛІДАЦІЮ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

Валідацію технологічного процесу проводитимуть як супутню (під час серійного випуску продукції) для всіх критичних стадій технологічного процесу виробництва відповідно до Основного валідаційного майстер-плану.

Критичними точками, операціями й стадіями виробництва концентрату є:

- Зважування сировини (точність наважок відповідних компонентів (активних субстанцій), об'єм води для ін'єкцій).

## Продовж. дод. В

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА ВР-02-21</b>	Редакція 01	Сторінка 8 з 10
<b>Найменування препарату:</b> Ацеталь, рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу по 5000 мл у полімерному контейнері	Теоретичний розмір серії, шт.	Очікуваний розмір серії, шт.
	259	238

- Приготування розчину: точність набору води для ін'єкцій у реактор, дотримання температурних показників, порядку завантаження компонентів, часу перемішування, терміну зберігання розчину, відбору проб.
- Фільтрація, наповнення контейнерів: випробування фільтрів фільтрувальної установки, об'єм наповнення.
- Маркування й пакування: перевірка на герметичність закупорювання та інші види браку, правильність нанесення маркування.

Усі валідаційні дослідження буде задокументовано в протоколах і звітах. Технологічний процес буде провалідовано після наступних валідаційних досліджень:

- кваліфікації класифікованих приміщень;
- кваліфікації монтажу й функціонування технологічного обладнання;
- валідації аналітичних методик, які будуть використовувати під час виробничого контролю й контролю готової продукції;
- валідації допоміжних процесів (очищення обладнання, санітарної обробки виробничих приміщень);
- валідації інженерних систем, які безпосередньо впливають на якість напівпродукту й готової продукції (забезпечення чистим повітрям, водою, стисненим повітрям тощо). Технологічний процес валідуватимуть, використовуючи не менше трьох серій реального продукту з метою доведення й надання документального свідчення того, що процес у межах встановлених параметрів має повторюваність і призводить до очікуваних результатів у виробництві напівпродукту або готового продукту необхідної якості.

Процедуру валідації вважають пройденою, якщо кожного разу технологічний процес, що перевіряється, повністю і незмінно задовольняє всі критерії приймального контролю. У ході валідації у деяких випадках будуть спеціально створені умови з категорії «найгірший випадок» (некритичні для життя пацієнта, зокрема, кількісний вміст будь-якого компонента ближче до 96,6 %), щоб переконатися в прийнятності технологічного процесу в екстремальній ситуації. За отриманими даними в ході валідаційних робіт буде складено Звіт валідації технологічного процесу, що містить оцінку виконання вимог, а також висновки й відповідні рекомендації.

Комісія з валідації технологічного процесу з залученням фахівців із фармакологічного нагляду підприємства повинна спеціально обговорювати й запротоколювати випадки категорії «найгіршого випадку» перед їх імплементацією.

## 6. СКОРОЧЕННЯ В ТЕКСТІ:

ВКЯ – відділ контролю якості

НТД – нормативно-технічна документація

СПФ – специфікація

СОП – стандартна операційна процедура

Продовж. дод. В

Погоджую  
Директор ДП «Фарматрейд»  
канд. техн. Наук Пиріг О.Б.  
«ФАРМАТРЕЙД»  
«Ідентично» 02/13/2021 2021 р.

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

### АЦЕТАЛЬ

кислотний концентрат для гемодіалізу

## Продовж. дод. В

**Склад:** на 1000 мл

<i>Активні речовини:</i>	
Натрію хлорид	210,68 г
Калію хлорид	5,22
Кальцію хлорид дигідрат	6,44 г
Магнію хлорид гексагідрат	3,56 г
Оцтова кислота	6,31 г
Глюкози безводної або глюкози моногідрату	35,00 г 38,46 г
<i>Допоміжні речовини:</i>	
Вода для ін'єкцій	до 1000 мл

Теоретична осмолярність: близько 7833 мосмоль/л

**Склад на 1000 мл препарату:**

Na <sup>+</sup>	82,8790 г	3605,00 ммоль
K <sup>+</sup>	2,7363 г	70,00 ммоль
Ca <sup>2+</sup>	1,7535 г	43,75 ммоль
Mg <sup>2+</sup>	0,4253 г	17,50 ммоль
Cl <sup>-</sup>	134,6214 г	3797,50 ммоль
CH <sub>3</sub> COOH	6,1950 г	105,00 ммоль
Глюкози	35,00 г	194,40 ммоль

Продовж. дод. В

**СПЕЦИФІКАЦІЯ**

<b>Показник</b>	<b>Допустимі межі</b>	<b>Методи контролю</b>
<b>Опис</b>	Прозора безбарвна рідина з характерним запахом оцтової кислоти	За п. 1 МКЯ
<b>Ідентифікація:</b>	Реакція (b) на натрій Реакція на калій (b) Реакція на кальцій (c) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (a) на хлориди Реакція на ацетати (b) Реакція на глюкозу з мідно-цитратним розчином	За п. 2.1 МКЯ, ДФУ, 2.3.1 За п. 2.2 МКЯ За п. 2.3 МКЯ, ДФУ, 2.3.1  За п. 2.4 МКЯ, ДФУ, 2.3.1 За п. 2.5 МКЯ, ДФУ, 2.3.1 За п. 2.6 МКЯ, ДФУ, 2.3.1 За п. 2.7 МКЯ
<b>Прозорість розчину</b>	Має бути прозорим	За п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.2.1
<b>Кольоровість розчину</b>	Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон Y <sub>7</sub>	За п. 4 МКЯ, ДФУ, 2.2.2, метод II
<b>pH</b>	Від 2,0 до 3,5	За п. 5 МКЯ, ДФУ, 2.2.3
<b>Алюміній</b>	Не більше ніж 0,1 мг/л	За п. 6 МКЯ, ДФУ, 2.2.23
<b>Об'єм, що витягається</b>	Не менший за номінальний об'єм	За п. 7 МКЯ, ДФУ, 2.9.17
<b>Мікробіологічна чистота</b>	ТАМС: не більше 10 КУО/мл ТУМС: не більше 10 КУО/мл	За п. 8 МКЯ, ДФУ 2.0, 2.6.12, 2.6.13
<b>Бактеріальні ендотоксини</b> або <b>Пірогени</b>	Граничний вміст ендотоксинів має бути менше ніж 0,5 МО/мл  Має бути апірогенний	За п. 9 МКЯ, ДФУ, 2.6.14  ДФУ, 2.6.8
<b>Кількісне визначення</b>		
<b>натрій-іон</b>	3424,75 – 3785,25 ммоль/л	За п. 10.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.22, метод I
<b>калій-іон</b>	66,50 – 73,50 ммоль/л	За п. 10.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.23, метод I
<b>кальцій-іон</b>	41,56 – 45,94 ммоль/л	За п. 10.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.23, метод I
<b>магній-іон</b>	16,63 – 18,38 ммоль/л	За п. 10.4 МКЯ, ДФУ, 2.2.23, метод I
<b>хлорид-іони</b>	3607,63 – 3987,38 ммоль/л	За п. 10.5 МКЯ
<b>оцтова кислота</b>	99,75 – 110,25 ммоль/л	За п. 10.6 МКЯ
<b>глюкоза</b>	33,25 – 36,75 г/л	За п. 10.7 МКЯ

## Продовж. дод. В

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

**1. Опис.** Визначення проводиться візуально.

*Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти*

**2. Ідентифікація.**

**2.1.** 1 мл препарату дає характерну реакцію (с) на натрій (ДФУ, 2.3.1, N).

*Концентрат дає реакцію (с) на натрій (ДФУ, 2.3.1), якісна реакція.*

**2.2.** 20 мл концентрату упарюють до 1 мл, додають 1 мл оцтової кислоти розведеної Р і 1 мл свіжоприготовленого розчину 10 % натрію кобальтинітриту Р, відразу утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад.

*Концентрат дає реакцію (b) на калій (ДФУ, 2.3.1), якісна реакція.*

**2.3.** До 1 мл концентрату, додають 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату; відразу утворюється каламуть білого кольору, яка протягом кількох хвилин перетворюється в білий осад. Після додавання до 1 мл утвореної каламуті 1 мл оцтової кислоти розведеної або аміаку розчину Р, каламутність зберігається, осад не розчиняється. Після додавання до 1 мл утвореної каламуті 1 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти Р утворюється прозорий розчин (осад кальцію оксалату розчиняється) (кальцій) (ДФУ, 2.3.1, N).

**2.4.** До 0,1 мл розчину титанового жовтого додають 10 мл води, 2 мл концентрату і 1 мл 1 М розчину 4,2 г/л натрію гідроксиду; утворюється рожеве забарвлення (магній).

**2.5.** 2 мл препарату дає характерну реакцію (а) на хлориди (ДФУ, 2.3.1).

**2.6.** До 10 мл випробовуваного розчину додають 2 мл хлористоводневої кислоти Р у пробірку із пробкою і зігнутою трубкою, нагрівають і збирають кілька мілілітрів дистилляту; до дистилляту послідовно додають 0,25 мл лантану нітрату розчину Р, 0,1 мл 0,05 М розчину йоду і 0,05 мл аміаку розчину розведеного Р2. Суміш обережно нагрівають до кипіння; протягом декількох хвилин утворюється синій осад або з'являється синє забарвлення (ДФУ, 2.3.1).

**2.7.** До 1 мл препарату додають 10 мл мідно-цитратного розчину Р і нагрівають до кипіння; з'являється цегляно-червоний осад (глюкоза).

*Концентрат дає реакцію на глюкозу з мідно-цитратним розчином, якісна реакція.*

**3. Прозорість розчину.** Препарат має бути прозорим (ДФУ, 2.2.1).

Прозорість концентрату визначають шляхом порівняння досліджуваної рідини з водою Р або з еталоном І.

40-мм шар концентрату порівнюють з 40-мм шаром води Р або свіжоприготованого еталона І. Порівняння рідин проводять у однакових пробірках з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що мають внутрішній діаметр від 15 мм до 25 мм, у розсіяному денному світлі через 5 хв після приготування еталона, переглядаючи зразки уздовж вертикальної осі пробірок на чорному фоні.

*Придатність системи.* Розсіяння світла має бути таким, щоб еталон І легко відрізнявся від води Р, а еталон ІІ легко відрізнявся від еталона І.

Досліджувану рідину вважають прозорою, якщо вона витримує порівняння з водою Р або її опалесценція не перевищує опалесценції еталона І (ДФУ, 2.2.1).

*Концентрат повинен бути прозорим.*

**4. Кольоровість розчину.** Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub> (ДФУ, 2.2.2, метод І).

**5. рН.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.2.3, потенціометрично.

*Показник рН повинен бути в діапазоні від 2,0 до 3,5.*

## Продовж. дод. В

**6. Алюміній.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.2.23, метод 1.

*Не більше ніж 0,1 мг/л.*

**7. Об'єм, що витягається.** Препарат має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.17.

*Не менший за номінальний об'єм, зазначений на контейнері.*

**8. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.12, 2.6.13.

*Підготовка зразка.* 10 мл концентрату поміщають у стерильний мірний посуд, доводять об'єм до 100 мл фосфатним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), ретельно перемішують до повного розчинення й однорідного розподілу.

*Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)* проводять методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи відкритого типу та мембранних фільтрів типу HAWG 047 S6 («Millipore» Merck) з діаметром пор близько 0,45 мкм, або інших, що забезпечують придатність методики.

Через мембранний фільтр пропускають 50 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), після чого пропускають 10 мл підготовленого зразка. Відмивають мембранний фільтр 1 порцією 100 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Після закінчення фільтрації мембранний фільтр поміщають на поверхню соєво-казеїнового агару в чашці Петрі.

*Визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів (ТУМС)* проводять методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи відкритого типу та мембранних фільтрів типу HAWG 047 S6 («Millipore» Merck) з діаметром пор близько 0,45 мкм, або інших, що забезпечують придатність методики.

Через мембранний фільтр пропускають 50 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), після чого пропускають 10 мл підготовленого зразка. Відмивають мембранний фільтр 1 порцією 100 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Після закінчення фільтрації мембранний фільтр поміщають на поверхню Сабуро-декстрозного агару в чашці Петрі.

Інкубацію, облік та інтерпретацію результатів проводять відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.12.

**9. Бактеріальні ендотоксини.** Концентрат розводять водою для ін'єкцій у 35 разів. Випробування бактеріальних ендотоксинів проводять методом гел-тромб тесту (метод А) – граничне випробування, відповідно до вимог ДФУ, 2.6.14.

*Граничний вміст бактеріальних ендотоксинів має бути менше ніж 0,5 МО/мл у розведеному розчині.*

*або*

**Пірогени.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.8. Концентрат розводять водою для ін'єкцій у 35 разів (до 1 мл концентрату додають 34 мл води для ін'єкцій).

Тест-доза: вводять 10 мл препарату на 1 кг маси кроля внутрішньовенно протягом 4 хв.

*Препарат має бути апірогенним.*

## **10. Кількісне визначення**

### **10.1. Іони натрію**

Вміст іонів натрію визначають методом атомно-емісійної спектроскопії (ДФУ, 2.2.22, метод 1) та повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту.

Досліджуваний розчин: препарат, розведений до концентрації іонів натрію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готують із використанням основного розчину натрію (200 ppm Na). Вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 589,0 нм, використовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

## Продовж. дод. В

**10.2. Іони калію**

Вміст іонів калію визначається методом атомно-емісійної спектроскопії (ДФУ, 2.2.22, метод 1) та повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту.

Досліджуваний розчин: препарат, розведений до концентрації іонів калію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готують із використанням основного розчину калію (100 ppm K). Вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 766,5 нм, використовуючи лампу як джерело радіації і повітряно-ацетиленове полум'я.

**10.3. Іони кальцію**

Вміст іонів кальцію визначають методом ААС (ДФУ, 2.2.23, метод І), який повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту.

Досліджуваний розчин – препарат розводять до концентрації іонів кальцію, яка придатна для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готують, використовуючи основний розчин кальцію (1,00 мг/см<sup>3</sup> Ca, фон 0,1 моль/дм розчин азотної кислоти). Вимірюють абсорбцію при 422,7 нм, використовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

*Компенсаційний розчин:* розчин компонентів, які є у складі досліджуваного розчину для визначення іонів кальцію.

Приготування компенсаційного розчину. 1 мл розчину плацебо переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Склад розчину плацебо:

натрію хлориду – 21,068 г;

калію хлориду – 0,522 г;

магнію хлориду гексагідрату – 0,356 г;

оцтової кислоти – 0,631;

глюкози моногідрату – 3,846 г;

води для ін'єкцій до 100 мл.

*Приготування калібрувальних розчинів :*

Стандартний розчин (СР) Ca 100 мкг/мл – 5,0 мл стандартного розчину Ca 1000 мкг/мл переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Стандартні розчини необхідної концентрації готують наступним чином: певний об'єм розчину СР Ca 100 мкг/мл переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1 і доводять компенсаційним розчином до мітки, перемішують.

Компоненти для приготування калібрувальних розчинів:

№ СР	Концентрація СР Ca, який необхідно одержати, мкг/мл	Об'єм СР Ca 100 мкг/мл	Об'єм азотної кислоти 1:1, мл	Об'єм компенсаційного розчину, мл
1	1,4	1,4	0,72	до 100
2	1,7	1,7		
3	2,0	2,0		
4	2,3	2,3		
5	2,6	2,6		

*Приготування досліджуваного розчину:* 1,0 мл концентрату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять водою для ін'єкцій до мітки і перемішують. 10 мл одержаного розчину переносять у колбу місткістю 100 мл, додають 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1 і доводять водою для ін'єкцій до мітки, перемішують.

## Продовж. дод. В

Вміст іонів кальцію визначають двома методами (А і Б).

За методом А вміст іонів кальцію від заявленого вмісту (у %) розраховують за формулою:

$$X_{Ca,\%} = \frac{A_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{A_2 \cdot 40 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 43,75} = \frac{A_1}{A_2} \cdot 114,29$$

де  $A_1$  – значення аналітичного сигналу для випробовуваного розчину;

де  $A_2$  – значення аналітичного сигналу для калібрувального розчину з вмістом іонів кальцію 2,0 мг/л (2,0 мкг/мл);

1, 10 і 100 – розведення концентрату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок із мг/л у ммоль/л;

43,75 – заявлений вміст іонів кальцію (ммоль/л).

Вміст іонів кальцію від заявленого вмісту методом Б розраховують за формулою, використовуючи рівняння калібрувальної прямої:

$$X_{Ca,\%} = \frac{X \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{40 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 43,75} = X \cdot 57,14$$

де  $X$  – значення розраховане з калібрувальної кривої, мг/л;

10 і 100 – розведення 10 мл препарату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок із мг/л у ммоль/л;

43,75 – заявлений вміст іонів кальцію, у ммоль/л.

### 10.3. Іони магнію

Вміст іонів магнію визначають методом ААС, він повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту (ДФУ, 2.2.23, метод І).

Досліджуваний розчин – препарат, розведений до концентрації іонів магнію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готують, використовуючи основний розчин магнію (100 ppm Mg). Вимірюють абсорбцію при 285,2 нм, використовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

**Або** (ДФУ, 2.5.11).

Титрують суму іонів кальцію і магнію: 10 мл концентрату поміщають у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 65 мл води очищеної, 25 мл *аміачного буферного розчину Р* (рН=10), 50 мг індикаторної суміші еріохром чорного (індикатора) і титрують 0,05 М розчином *динатрію едетату* до переходу забарвлення від рожево-фіолетового до фіолетового-синього.

Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, які витрачені на титрування проби і контрольного досліду, повинна бути в межах від 11,64 мл до 12,86 мл за вмісту іонів кальцію і магнію в розчині (43,75 ммоль/л  $\pm$  5 %) і (17,5 ммоль/л  $\pm$  5 %), відповідно.

Вміст іонів магнію ( $X$ ), у мг/л, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V_2 - \frac{X_{Ca} \times 10}{2,004 \times 1000}) \times K_n \times 1,2155 \times 1000}{10} = \left( V_2 - \frac{X_{Ca}}{200,4} \right) \times K_n \times 121,55$$

де  $V_2$  – об'єм 0,05 М розчин натрію едетату, витрачений на титрування суми іонів кальцію і магнію, в мл;

$X_{Ca}$  – вміст кальцію, у мг/л, знайдений методом ААС;

10 – об'єм концентрату, взятий на титрування згідно з методикою трилонометричного визначення суми іонів магнію і кальцію;

$K_n$  – коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину.

1 мл 0,05 М розчину *натрію едетату* відповідає 1,2155 мг магнію, якого в препараті має бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

### 10.4. Хлорид-іон

1. *Метод Мора (прямої аргентометричний метод за наявності індикатора)*. 5 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки та

## Продовж. дод. В

перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл води очищеної, 0,8 мл *розчину калію хромату Р* (індикатор) і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

Вміст хлорид-іонів ( $X$ ) в ммоль у 1 л концентрату розраховують формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 100 \cdot 1000}{5 \cdot 5 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 400,$$

де:  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

5 – об'єм випробовуваного розчину для титрування, мл.

1 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 3,545 мг хлорид-іону, якого в 1 л препарату має бути від 3607,63 ммоль г до 3987,38 ммоль.

або

2. *Потенціометричне титрування* (на титраторі автоматичному): 5 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки та перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 75 мл води очищеної і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату в кількості, яка на 15-25 % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точка кінця титрування розраховується програмним забезпеченням потенціометра.

Вміст хлорид-іонів ( $X$ ) в ммоль у 1 л концентрату для вищенаведених методик розраховують за наступною формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 100 \cdot 1000}{5 \cdot 5 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 400,$$

де:  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

5 – об'єм випробовуваного розчину для титрування, мл;

5, 100, 1000 – коефіцієнти перерахунку на 1000 мл концентрату.

1 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 3,545 мг хлорид-іону, якого в 1 л препарату має бути в межах від 95 % до 105 %.

### 10.5 Оцтова кислота

*Потенціометричне титрування.* Підготовка проби: у підставку для титрування вносять 10 мл концентрату додають 10 мл води очищеної, перемішують. Титрант – 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Проводять потенціометричне титрування (ДФУ 2.0, 2.2.20). Для визначення зміни електрорушійної сили ( $\Delta E$ , mV) використовують рН-метр. Точне значення об'єму титранту у точці еквівалентності визначають за допомогою графіків залежності  $\Delta E/\Delta V$  від об'єму доданого титранту  $V$  або за допомогою програмного забезпечення приладу.

*Кислотно-основне титрування з індикаторною фіксацією точки еквівалентності.* У колбу для титрування вносять 10 мл концентрату, додають 0,1 мл розчину фенолфталеїну як індикатора і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до появи світлофіолетового забарвлення.

Кількісний вміст оцтової кислоти ( $Y$ ) у концентраті, у ммоль/л розраховують за наступною формулою:

$$Y = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 0,1 \cdot 1000}{V_{пр}} = \frac{V_{NaOH} \cdot K_{II} \cdot 100}{V_{пр}}$$

де:  $V_{NaOH}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

$K_{II}$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

## Продовж. дод. В

$V_{\text{пр}}$  – об'єм концентрату для титрування, мл.

Розчин натрію гідроксиду стандартизують за розчином хлоридної кислоти відомої концентрації, використовуючи той самий індикатор (фенолфталеїн) або потенціометрично.

Вміст оцтової кислоти в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від номінального вмісту, розраховують за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \cdot 100 \%$$

$Y_1$  – вміст оцтової кислоти в концентраті у % від заявленого вмісту;

$Y_2$  – заявлений вміст оцтової кислоти, ммоль/л;

$Y$  – фактичний вміст оцтової кислоти, ммоль/л.

### 10.6. Глюкоза

3,0 мл концентрату вносять у колбу місткістю 100 мл, додають 17 мл води, 25 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 20 мл 0,05 М розчину йоду. Колбу закривають пришліфованим корком і ставлять на 10 хв у темне місце. Після цього до отриманого розчину додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти і титрують 0,1М розчином натрію тіосульфату, додаючи в кінці титрування розчин крохмалю, до зникнення синього забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід, беручи 3 мл води очищеної замість 3 мл концентрату.

Формула для розрахунку вмісту глюкози у г/л від заявленого вмісту:

$$Y = \frac{(V_{\text{контр}} - V_1) \times K \times 9,008}{3}$$

де  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування випробуваного розчину, мл;

$K_{\text{п}}$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію тіосульфату;

$V_{\text{контр}}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування, мл;

3 – об'єм концентрату для титрування, мл.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 9,008 г глюкози безводної.

Вміст глюкози повинен становити від 95 % до 105 % від заявленого вмісту, розраховують за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \cdot 100 \%$$

$Y_1$  – вміст глюкози в концентраті у % від заявленого вмісту;

$Y_2$  – заявлений вміст глюкози, г/л;

$Y$  – фактичний вміст глюкози, г/л.

### УПАКОВКА

По 5000 мл концентрату у полімерному контейнері.

### УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати за температури від 2°C до 25 °C в оригінальній упаковці.

### МАРКУВАННЯ

1. Назва:
КИСЛОТНИЙ КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ «АЦЕТАЛЬ»
2. Склад:

## Продовж. дод. В

1000 мл концентрату містять:

Натрію хлорид	210,68 г
Калію хлорид	5,22 г
Кальцію хлорид дигідрат	6,44 г
Магнію хлорид гексагідрат	3,56 г
Оцтової кислоти	6,31 г
Глюкози моногідрату	38,46 г
Води для ін'єкцій	до 1000 мл

Na <sup>+</sup>	3605,00 ммоль
K <sup>+</sup>	70,00 ммоль
Ca <sup>2+</sup>	43,75 ммоль
Mg <sup>2+</sup>	17,50 ммоль
Cl <sup>-</sup>	3797,50 ммоль
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	105,00 ммоль
Глюкози	194,4 ммоль

Теоретична осмолярність близько 7833 мосмоль/л

3. Об'єм контейнера:

5000 мл

4. Спосіб приготування:

Приготування діалізного розчину: 1 л концентрату «Ацеталь» + 32,775 л води очищеної + 1,225 л 8,4 % розчину натрію гідрокарбонату

5. Інші особливі застереження:

Концентрат слід розбавляти безпосередньо перед використанням. Для розведення концентрату в процесі виготовлення діалізного розчину необхідно використовувати воду якості ІСО, що відповідає вимогам ІСО 23500-3.

6. Дата закінчення терміну придатності (місяць/рік) (зазначається останній місяць, коли термін придатності дійсний):

Придатний до

7. Умови зберігання, а за потреби – особливі умови зберігання:

Зберігати за температури від 4 до 25 °С

8. Найменування та місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності і за потреби найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника:

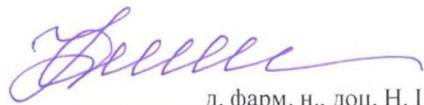
9. Номер серії:

## ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

*Примітка.* Усі реактиви та титровані розчини, наведені цій документації, описані у відповідних розділах ДФУ.

Розробники:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного університету  
ім. Данила Галицького

  
\_\_\_\_\_ д. фарм. н., доц. Н. І. Гудзь
Асистент кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного університету  
ім. Данила Галицького

  
\_\_\_\_\_ А. М. Філіпська

## Додаток Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДП «Фарматрейд»



« 01 » серпня 2021 р.

**АКТ  
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО  
ВИРОБНИЦТВА**

Даний акт підтвержує, що в умовах ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич) було апробовано технологію лабораторних і дослідно-промислових серій рідких кислотних концентратів для гемодіалізу під умовною назвою «Ацеталь» і перевірено відтворюваність параметрів технологічного процесу, закладених у виробничій рецептурі.

/ Директор з якості

Свешу

Продовж. дод. Г

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор ДП «Фарматрейд»  
 О. Пиріг  
 2021 р.



### АКТ АПРОБАЦІЇ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Даний акт підтвержує, що в умовах ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич) було апробовано методики контролю якості рідких кислотних концентратів для гемодіалізу під умовною назвою «Ацеталь» і «Лимонеаль» та перевірено їх відтворюваність.

Показник	Вимоги МКЯ	Навчально-виробнича аптека ЛНМУ ім. Данила Галицького		ДП «Фарматрейд»		
		ммоль/л± SD	$\bar{X}_1$ , %± SD	ммоль/л	$\bar{X}_2$ , %	
	<b>Серія 20121</b>					$\Delta\bar{X} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$ , %
іонів натрію	3424,75–3785,25 ммоль/л	–	–	3577,47	99,23	–
іонів калію	66,50–73,50 ммоль/л	–	–	72,63	103,75	–
хлорид-іонів	3607,63–3987,38 ммоль/л	3748,8±8,80	99,72 ± 0,24	3878,70	102,14	2,42
глюкози	33,25–36,75 г/л	33,58 ± 0,23	95,94±0,68	33,30	95,14	0,80
оцтової кислоти	99,75–110,25 ммоль/л	104,59 ± 0,44	99,60 ± 0,40	105,00	100,00	0,40
	<b>Серія 40121</b>					
іонів натрію	3491,25–3858,75 ммоль/л	–	–	3654,76	–	–
іонів калію	66,50–73,50 ммоль/л	–	–	70,86	–	–
хлорид-іонів	3677,45–4064,55 ммоль/л	–	–	3901,27	100,78	–
глюкози	33,25–36,75 г/л	33,48 ± 0,20	95,66±0,66	33,35	95,28	0,38
лимонної кислоти	26,6–29,4 ммоль/л	29,12±0	104,25 ± 0	29,35	104,82	0,57

Висновок: Апробовані методики можна вважати відтворюваними. Кількісний вміст компонентів знаходився в межах специфікованого діапазону.

Відповідальна за проведення аналізу



к. техн. н., Копач Г. Є.

Директор з якості



Прийма Т. А.

Продовж. дод. Г

# ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО ФАРМАТРЕЙД

р/р UA54334851000000000260003094 в ПАТ "ПУМБ", м. Київ Україна, 82100, м.Дрогобич, вул. Самбірська, 85,  
Код банку 334851, ЄДРПОУ 32713212, ☎ : /03244/ 2-40-27, 3-80-71; 📠 : / 03244/ 3-99-94  
Інд. под. №327132113093 E-mail: [pharmatrade@mail.lviv.ua](mailto:pharmatrade@mail.lviv.ua)

Вих № 209

Від «01» червня 2021 р.

Дійсне за місцем пред'явлення

Склад, технологія та методики для контролю якості кислотного концентрату для гемодіалізу апробовано на лабораторних і дослідно-промислових серіях на ДП «Фарматрейд».

Склад, технологія та методики для контролю якості кислотного концентрату для гемодіалізу опрацьовано в рамках виконання дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук асистента кафедри технології ліків і біофармації Львівського медичного університету імені Данила Галицького Філіпської Анни Михайлівни під керівництвом доктора фармацевтичних наук, доцента кафедри технології ліків і біофармації Львівського медичного університету імені Данила Галицького Гудзь Наталії Іванівни.

Запропоновану технологічну документацію ( проєкт виробничої рецептури) розроблено на належному рівні відповідно до сучасних вимог щодо розробки технологічної документації.

Виробництво рідких кислотних концентратів для гемодіалізу включено в план (майбутніх розробок) виробництва ДП «Фарматрейд» на 2022 рік.

Директор ДП «Фарматрейд»

Пиріг О. Б.

Виконавець Т.А. Прийма



Продовж. дод. Г



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор ДП «Фарматренд»  
К. техн. наук  
Пиріг О. Б.  
2020 р.

## А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Склад, технологічні аспекти й методики для контролю якості за показниками: рН, осмолярність, кількісний вміст хлоридів, кількісний вміст оцтової кислоти, суми іонів кальцію та магнію в рідких кислотних концентратах для гемодіалізу.
- 2. Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; А. М. Філіпська, Н. І. Гудзь
- 3. Джерело інформації:**
1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.
  2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.
  3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалізних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2018. Р. 130–131.
- 4. Впровадження:** Дослідження про склад, технологічні аспекти й методики для контролю якості будуть використані під час фармацевтичної розробки кислотних концентратів для гемодіалізу.
- 5. Термін впровадження** 2020-2021 р.
- 6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в план майбутніх розробок
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Директор з якості



Т. А. Прийма

## Додаток Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор  
Державного підприємства  
"Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів"  
доктор хімічних наук, професор  
Гризодуб О. І.

» 06 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Альтернативні методики кількісного визначення хлоридів, оцтової і лимонної кислот у кислотних концентратах для гемодіалізу.

**2. Установа, адреса, виконавці:** Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів Україна. Асистент кафедри технології ліків і біофармації А. М. Філіпська, доцент кафедри технології ліків і біофармації Н. І. Гудзь.

**3. Джерело інформації:**

3.1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.

3.2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.

3.3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.

**4. Де впроваджено:** відділ валідації та стандартних зразків.

**5. Форма впровадження:** практична діяльність.

**6. Термін впровадження** 2021-2022 р.р.

**7. Ефект від впровадження:** Запропоновані альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом й оцтової та лимонної кислот алкаліметричним методом пройшли апробацію для введення до національної частини монографії ДФУ на кислотні концентровані розчини для гемодіалізу і були введені у лабораторну практику відділу валідації та стандартних зразків.

**8. Зауваження, пропозиції:** рекомендую введення розроблених методик до національної частини монографії ДФУ на кислотні концентровані розчини для гемодіалізу.

Відповідальний за впровадження:

Доктор фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник,  
заступник директора з наукової роботи,  
начальний відділу валідації стандартних зразків  
ДП "Фармакопейний центр"

 Д. А. Леонт'єв

## Продовж. дод. Д

## Додаток до акту впровадження

Альтернативні методики кількісного визначення хлоридів, оцтової і лимонної кислот у кислотних концентратах для гемодіалізу

**Методики кількісного аналізу****Методики кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом**

1. *Метод Мора (прямий аргентометричний метод за наявності індикатора – калію хромату):* 5 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки й перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл води очищеної, 0,8 мл розчину калію хромату (індикатор) і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl<sup>-</sup> (хлорид-іонів), яких в 1 мл концентрату повинно бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

2. *Потенціометричний метод* (на титраторі автоматичному): 5 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки та перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 75 мл води очищеної і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату, в кількості, яка на 15-25 % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точку кінця титрування розраховує програмне забезпечення потенціометра.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl<sup>-</sup> (хлорид-іонів), яких в 1 мл концентрату для ГД повинно бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

Вміст хлорид-іонів (X) в ммоль у 1 л концентрату для вищенаведених методик розраховують за наступною формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 100 \cdot 1000}{5 \cdot 5 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 400,$$

де: V<sub>1</sub> – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

5 – об'єм випробовуваного розчину для титрування, мл;

5 – об'єм препарату, мл;

100 – розведення до 100 мл;

1000 – коефіцієнти перерахунку на 1000 мл концентрату.

**Методики кількісного визначення оцтової кислоти**

1. *Потенціометричний метод.* У підставку для титрування вносять 7 мл концентрату додають 13 мл води очищеної, перемішують. Титрант – 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Проводять потенціометричне титрування (ДФУ 2.0, 2.2.20). Для визначення зміни електрорушійної сили (ΔE, mV) використовують рН-метр. Точне значення об'єму титранту у точці еквівалентності визначають за допомогою графіків залежності ΔE/ΔV від об'єму доданого титранту V.

2. *Кислотно-основне титрування з індикаторною фіксацією точки еквівалентності.* У колбу для титрування вносять 10 мл концентрату, додають 0,1 мл розчину фенолфталеїну як індикатор, титрують до появи світлофіолетового забарвлення.

Кількісний вміст оцтової кислоти (Y) у концентраті, у ммоль/л розраховують за наступною формулою.

$$Y = \frac{V_{\text{NaOH}} \times K_n \times 0,1 \times 1000}{V_{\text{пр}}} = \frac{V_{\text{NaOH}} \times K_n \times 100}{V_{\text{пр}}}$$

де: V<sub>NaOH</sub> – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

K<sub>n</sub> – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

V<sub>пр</sub> – об'єм концентрату для титрування, мл.

Стандартизацію розчину натрію гідроксиду проводять за розчином хлоридної кислоти відомої концентрації, використовуючи той самий індикатор (фенолфталеїн).

Вміст оцтової кислоти в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту і розраховується за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \times 100 \%$$

Y<sub>1</sub> – вміст оцтової кислоти в концентраті від заявленого вмісту, %;

Y<sub>2</sub> – заявлений вміст оцтової кислоти в концентраті, ммоль/л;

Y – фактичний (визначений) вміст оцтової кислоти, ммоль/л.

## Продовж. дод. Д

*Методика кількісного визначення лимонної кислоти.*

1. *Кислотно-основне титрування з індикаторною фіксацією точки еквівалентності.* У колбу для титрування вносять 10 мл концентрату, додають 0,1 мл розчину фенолфталеїну як індикатор, титрують до появи світлофіолетового забарвлення.

Кількісний вміст лимонної кислоти (Y) у концентраті, у ммоль/л розраховують за наступною формулою.

$$Y = \frac{V_{\text{NaOH}} \times K_n \times 0,1 \times 1000}{V_{\text{пр}}} = \frac{V_{\text{NaOH}} \times K_n \times 100}{V_{\text{пр}}}$$

де:  $V_{\text{NaOH}}$  – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування випробуваного розчину, мл;

$K_n$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

$V_{\text{пр}}$  – об'єм концентрату для титрування, мл.

Стандартизацію розчину натрію гідроксиду проводять за розчином хлоридної кислоти відомої концентрації, використовуючи той самий індикатор (фенолфталеїн).

Вміст лимонної кислоти в концентраті для ГД повинен бути в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту і розраховується за формулою:

$$Y_1 = \frac{Y}{Y_2} \times 100 \%$$

$Y_1$  – вміст лимонної кислоти в концентраті від заявленого вмісту, %;

$Y_2$  – заявлений вміст лимонної кислоти в концентраті, ммоль/л;

Y – фактичний (визначений) вміст лимонної кислоти, ммоль/л.

Відповідальний за впровадження:

Доктор фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник,

заступник директора з наукової роботи,

начальний відділу валідації стандартних зразків

Державне підприємство "Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів"



Д. А. Леонт'єв

Продовж. дод. Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Науковий центр розробок і  
впроваджень»

канд. фармацевтичних наук

Жемерова К. Г.



06 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Методика визначення мікробіологічної чистоти (додаток 1) кислотних концентратів для гемодіалізу (додаток 2).

**2. Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Доцент кафедри технології ліків і біофармації Н. І. Гудзь, асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська.

**3. Джерело інформації:**

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.
2. Hudz N. I., Filipaska A. M., Dilay N. V. Biological indexes of quality of solutions for dialysis therapy. *Фармація XXI: тенденції та перспективи: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 13–16 вересня 2016 р.): у 2 т. Т.1 / МОЗ України, Нац. фармац. університет; ред.: В. П.Черних (голова) та ін.; уклад.: С. Ю. Данильченко та ін. Харків: НФаУ, 2016. С. 305.*
3. Корецька А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. До питання розробки методики мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів для гемодіалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар.уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 160.*
4. Текст методик (додаток).

4. **Впровадження:** Запропонована методика визначення мікробіологічної чистоти кислотних концентратів пройшла апробацію для внесення до методів контролю якості на концентровані розчини для ГД (додаток 2).

5. **Термін впровадження** 2021-2022 р.р.

6. **Ефективність впровадження:** рекомендую введення розробленої методики до методів контролю якості на концентровані розчини для ГД.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР З НАВЧАЛЬНОЇ РОБОТИ  
Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова  
професор Гумінський Ю.І.

« 16 » 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

### 1. НАЗВА ПРОПОЗИЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ:

«Фармацевтичні та фармакологічні аспекти лікарських засобів для лікування V стадії хронічної хвороби нирок»

### 2. УСТАНОВА, АДРЕСА, ВИКОНАВЕЦЬ:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,  
асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська;  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

### 3. ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

- 3.1. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. – №2. – С.20-24.
- 3.2. Гудзь Н.І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замісній нирковій терапії / Н.І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
- 3.3. Гудзь Н.І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
- 3.4. Гудзь Н.І. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93-103.
- 3.5. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалітичної терапії / Н.І. Гудзь, А.М. Корецька // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4.
- 3.6. Гудзь Н.І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации. – 2015. – №2(68). – С.33-40.
- 3.7. Gudz N. The main features of the composition and technology of dialysis solutions/ N.Gudz, A.Koretska, R.Korytnyuk // Looking towards the future honoring the past» Abstract book. Notebook of the 3<sup>rd</sup> international conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi State Medical University. -Tbilisi, 2015. - P.93-94.
- 3.8. Гудзь Н.І. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок /Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології: матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.). – Київ, 2015, 2014.- С.41-42.
- 3.9. Гудзь Н.І. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Досягнення клінічної

## Продовж. дод. Д

фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.).- Вінниця, 2015.- С. 105-107.

**3.10.** Усна доповідь «Особливості розробки і побічної дії проти анемічних біотехнологічних лікарських засобів» на конференції «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», Вінниця, 10 листопада 2015 р.

4. ВПРОВАДЖЕННЯ: навчальний процес кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. ТЕРМІНИ ВПРОВАДЖЕННЯ: 2015-2016 навч. рік.

6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології у лекційний курс і при проведенні семінарських занять при вивченні тем «Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів», «Вимоги до інфузійних розчинів при невідкладних стагнах (дисципліна «Клінічна фармакологія»), «Фармакотерапія захворювань нирок» (дисципліна «Фармакотерапія»)

7. ЗАУВАЖЕННЯ, ПРОПОЗИЦІЇ: немає.

8. ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАТВЕРДЖЕНО: Протокол № 9 від 16 листопада 2015 року

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктор мед. наук, професор.



О.О. Яковлева

Продовж. дод. Д



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи НФаУ,  
 \_\_\_\_\_ доц. Крутських Т.В.  
 « 31 » \_\_\_\_\_ 2016 р.

## А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

### 1. Назва пропозиції для впровадження:

Фармацевтичні аспекти лікарських засобів для лікування V стадії хронічної хвороби нирок: розробка складу й технології, стандартизація розчинів для гемодіалізу й перитонеального діалізу, фармацевтичні аспекти біотехнологічних лікарських засобів

### 2. Установа, адреса, виконавець:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,  
 асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська (А.М. Корецька);

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

### 3. Джерело інформації:

- 3.3. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії /Н.І. Гудзь, А.М. Корецька // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4.
- 3.4. Гудзь Н.И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации. - 2015.- №2(68). - С.33-40.
- 3.5. Gudz N. The main features of the composition and technology of dialysis solutions/ N.Gudz, A.Koretska, R.Korytnyuk // Looking towards the future honoring the past» Abstract book. Notebook of the 3<sup>rd</sup> international conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi State Medical University. -Tbilisi, 2015. - P.93-94.
- 3.6. Гудзь Н.І. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк //Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології: матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.).– Київ, 2015, 2014.-С.41-42.
- 3.7. Гудзь Н.І. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.).- Вінниця, 2015.- С. 106-107.
- 3.8. Гудзь Н.І. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників імені П.Л. Шупика. Випуск 24, книга 4.- 2015.- С. 255-263.
- 3.9. Гудзь Н.І. Концепція вимог до технологічного процесу розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, А.М.Філіпська, Р.С. Коритнюк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології. Збірник наукових праць. Випуск 2. Харків: Вид-во НФаУ, 2017, с.66-70.

## Продовж. дод. Д

4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисциплін аптечна технологія ліків та біофармація

5. **Термін впровадження:** 2016- 2017 навчальний рік.

**6. Ефективність впровадження:**

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес з дисципліни аптечна технологія ліків та біофармація у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем «Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів» (дисципліна «Біофармація»), Технологія інфузійних розчинів (дисципліна «Аптечна технологія ліків»).

Результати наукових досліджень відображені в наукових публікаціях включено у навчальний посібник «Біофармація»

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри аптечної технології ліків ім. Д.П. Сало  
Національного фармацевтичного університету,  
докт. фарм. наук, проф.



Н.П.Половко

Продовж. дод. Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
 Національного фармацевтичного  
 університету  
 Крутських Т.В.



13 серпня 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### 1. Назва пропозиції для впровадження:

Фармацевтичні аспекти лікарських засобів для лікування V стадії хронічної хвороби нирок: розробка складу й технології, стандартизація розчинів для гемодіалізу й перитонеального діалізу, фармацевтичні аспекти біотехнологічних лікарських засобів

#### 2. Установа, адреса, виконавець:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,  
 асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська (А.М. Корецька);

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
 Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

#### 3. Джерело інформації:

- 3.1. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.
- 3.2. Гудзь Н.І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замінній нирковій терапії / Н.І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
- 3.3. Гудзь Н.І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.І. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
- 3.4. Гудзь Н.І. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н.І. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93-103.
- 3.5. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії / Н.І. Гудзь, А.М. Корецька // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4.
- 3.6. Гудзь Н.І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.І. Гудзь // Вестник фармации. - 2015.- №2(68). - С.33-40.
- 3.7. Gudz N. The main features of the composition and technology of dialysis solutions/ N.Gudz, A.Koretska, R.Korytnyuk // Looking towards the future honoring the past» Abstract book. Notebook of the 3<sup>rd</sup> international conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi State Medical University. -Tbilisi, 2015. - P.93-94.
- 3.8. Гудзь Н.І. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології: матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.). – Київ, 2015, 2014.- С.41-42.

## Продовж. дод. Д

3.9. Гудзь Н.І. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.).- Вінниця, 2015.- С. 106-107.

3.10. Гудзь Н.І. Вплив розчинів для перитонеального діалізу на життєздатність і біохімічні маркери клітин різних типів in vitro і ex vivo // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк, Н.М. Воробець // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л.Шупика. Вип. 26. – 2016. - С. 168-178.

3.11. Гудзь Н.І. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників імені П.Л. Шупика. Випуск 24, книга 4.- 2015.- С. 255-263.

3.12. Філіпська А.М. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу / А.М. Філіпська, Н.І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск 25 , книга 1. – 2016. – С. 569-575.

3.13. Гудзь Н.И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации.-2015.-№4.- С63-70.

3.14. Гудзь Н.И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа / Н.И. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Рецепт.-2016.-№1.- С.14-25.

3.15. Гудзь Н.И. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов / Н.И. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2016. - Т.15, №3. - С.101-110.

3.16. Гудзь Н.І. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська // RiseScience: Pharmaceutical Science, 2017, №1(5), с. 4-12.

3.17. Гудзь Н.І. Концепція вимог до технологічного процесу розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, А.М.Філіпська, Р.С. Коритнюк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології. Збірник наукових праць. Випуск 2. Харків: Вид-во НФаУ, 2017, с.66-70.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів».

5. Термін впровадження 2017-2018 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні теми «Виготовлення інфузійних розчинів. Обладнання. Технологічна схема виробництва. Контроль якості».

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри заводської технології ліків  
Національного фармацевтичного університету  
докт. фарм. наук, проф.



О.А. Рубан

Продовж. дод. Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ«Ужгородський національний університет»  
І.П.Студеняк

» серпень 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва пропозиції для впровадження:**

Фармацевтичні аспекти лікарських засобів для лікування V стадії хронічної хвороби нирок: розробка складу й технології, стандартизація розчинів для гемодіалізу й перитонеального діалізу, фармацевтичні аспекти біотехнологічних лікарських засобів.

**2. Установа, адреса, виконавець:**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,  
асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська (А.М. Корецька);

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

**3. Джерело інформації:**

- 3.1. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.
- 3.2. Гудзь Н.І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замінній нирковій терапії / Н.І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
- 3.3. Гудзь Н.І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.І. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
- 3.4. Гудзь Н.І. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н.І. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93-103.
- 3.5. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії / Н.І. Гудзь, А.М. Корецька // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4.
- 3.6. Гудзь Н.І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.І. Гудзь // Вестник фармации. - 2015.- №2(68). - С.33-40.
- 3.7. Gudz N. The main features of the composition and technology of dialysis solutions/ N.Gudz, A.Koretska, R.Korytnyuk // Looking towards the future honoring the past» Abstract book. Notebook of the 3<sup>rd</sup> international conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi State Medical University. -Tbilisi, 2015. - P.93-94.
- 3.8. Гудзь Н.І. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології: матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.). – Київ, 2015, 2014.- С.41-42.
- 3.9. Гудзь Н.І. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Досягнення клінічної

## Продовж. дод. Д

- фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.).- Вінниця, 2015.- С. 106-107.
- 3.10. Гудзь Н.І. Вплив розчинів для перитонеального діалізу на життєздатність і біохімічні маркери клітин різних типів *in vitro* і *ex vivo* // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк, Н.М. Воробець // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л.Шупика. Вип. 26. – 2016. - С. 168-178.
- 3.11. Гудзь Н.І. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників імені П.Л. Шупика. Випуск 24, книга 4.- 2015.- С. 255-263.
- 3.12. Філіпська А.М. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу / А.М. Філіпська, Н.І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск 25 , книга 1. – 2016. – С. 569-575.
- 3.13. Гудзь Н.И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации.-2015.-№4.- С63-70.
- 3.14. Гудзь Н.И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа / Н.И. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Рецепт.-2016.-№1.- С.14-25.
- 3.15. Гудзь Н.И. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов / Н.И. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2016. - Т.15, №3. - С.101-110.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри фармацевтичних дисциплін для студентів медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» при вивченні дисциплін «Промислова технологія лікарських засобів», «Клінічна фармація».

5. Термін впровадження 2017- 2018 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрі фармацевтичних дисциплін для студентів медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», зокрема, у лекційний курс та при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем «Технологія інфузійних розчинів» (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»), «Лікарські засоби в терапії патології нирок і ниркової недостатності» (дисципліна «Клінічна фармація»), що підвищило рівень знань студентів з даної проблематики.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
канд. фарм. наук, доцент



О.Т.Девіняк

Продовж. дод. Д



### А К Т    В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Фармакологічні аспекти лікарських засобів для лікування V стадії хронічної хвороби нирок: розчини для гемодіалізу й перитонеального діалізу, біотехнологічні антианемічні лікарські засоби

**2. Установа, адреса, виконавець:**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,  
асистент кафедри технології ліків і біофармації А.М. Філіпська (А.М. Корецька);

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

**3. Джерело інформації:**

- 3.1. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2. - С.20-24.
- 3.2. Гудзь Н.И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
- 3.3. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізої терапії / Н.І. Гудзь, А.М. Корецька // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4.
- 3.4. Гудзь Н.І. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології: матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.). – Київ, 2015, 2014.- С.41-42.
- 3.5. Гудзь Н.І. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська, Р.С. Коритнюк // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015р.).- Вінниця, 2015.- С. 106-107.
- 3.6. Гудзь Н.І. Вплив розчинів для перитонеального діалізу на життєздатність і біохімічні маркери клітин різних типів in vitro і ex vivo // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк, Н.М. Воробець // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л.Шупика. Вип. 26. – 2016. - С. 168-178.
- 3.7. Гудзь Н.І. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу // Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників імені П.Л. Шупика. Випуск 24, книга 4.- 2015.- С. 255-263.

## Продовж. дод. Д

4. Впровадження: навчальний процес кафедри факультетської терапії при проведенні практичних занять з циклу «Нефрологія» для студентів 6-го курсу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

5. Термін впровадження 2017- 2018 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри факультетської терапії при проведенні практичних занять з циклу «Нефрологія» для студентів 6-го курсу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», зокрема, при вивченні теми «Хронічна хвороба нирок», що покращило засвоєваність та інформативність матеріалів з даної тематики.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальні за впровадження:

Відповідальний за проведення циклу «Нефрологія»  
для студентів 6 курсу медичного факультету,  
канд. мед. наук, доцент



О.А.Рішко

Завідувач кафедри факультетської терапії  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
докт. мед. наук, професор



Т.М.Ганич

Продовж. дод. Д

«Затверджую»

Перша проректорка  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д. біол. н., проф. Г. М. Ерстенюк  
«20» листопада 2020 р.



### А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Склад, технологічні аспекти й методики для контролю якості за показниками: рН, осмолярність, кількісний вміст хлоридів, кількісний вміст оцтової кислоти, суми іонів кальцію та магнію в рідких кислотних концентратах для гемодіалізу.

**2. Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації. 79010, м. Львів, вул Пекарська, 69;  
А. М. Філіпська, Н. І. Гудзь

**3. Джерело інформації:**

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.

2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.

3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалітичних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2018. Р. 130–131.

4. **Впровадження:** У навчальний і науковий процес кафедри під час вивчення тем «Лікарські засоби для парентерального застосування» дисциплін «Технологія ліків», «Практика з технології ліків».

5. **Термін впровадження:** 2020-2021 р.

6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження:  
завідувачка кафедри організації та  
економіки фармації і технології ліків ІФНМУ,  
д. фарм. н., доц.

М.І. Федоровська

Продовж. дод. Д



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Національного  
фармацевтичного університету  
Інна ВЛАДИМИРОВА

» 11 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Склад, технологічні аспекти та методики контролю якості за показниками: рН, осмолярність, кількісний вміст хлоридів, кількісний вміст оцтової кислоти, суми іонів кальцію та магнію в рідких кислотних концентратах для гемодіалізу.

**2. Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; *А. М. Філіпська, Н. І. Гудзь*

**3. Джерело інформації:**

1. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575.

1. Філіпська А.М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.

2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалізних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2018. Р. 130–131.

**4. Впровадження:** У навчальний і науковий процес кафедри під час вивчення тем «Стерильні лікарські засоби» дисциплін «Промислова технологія фармацевтичних препаратів» та «Кваліфікація та валідація у фармацевтичному виробництві».

**5. Термін впровадження** 2020-2021 р.

**6. Ефективність впровадження:** Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри

**7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології фармацевтичних препаратів протокол № 4 від «19» 11 2020 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів,  
доктор фармацевтичних наук

доцент Олександр КУХТЕНКО

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького  
мл.-кор. НАМН України  
проф. М.Р. Гижелюк



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до методології фармацевтичної розробки і технології рідких кислотних концентратів для гемодіалізу.
2. **Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації. 79010, м. Львів, вул Пекарська, 69; А.М. Філіпська, Н. І. Гудзь
4. **Джерела інформації:**
  - Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79.
  - Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалізних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2018. Р. 130–131.
  - Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Випуск 29. 2018. С. 231–243.
4. **Впровадження:** У навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації під час вивчення дисциплін «Технологія лікарських засобів» і «Належні практики у фармації».
5. **Термін впровадження:** 2020/2021 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень внесено до навчального і наукового процесів кафедри.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
д. фарм. наук

доц. С. Б. Білоус