

Міністерство охорони здоров'я України
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГУДЗЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

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

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

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Н. І. Гудзь

Науковий консультант: Коритнюк Раїса Сергіївна, доктор фармацевтичних наук,
професор, Заслужений працівник фармації України

Львів - Київ 2020

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційну роботу присвячено методологічному, теоретичному й експериментальному обґрунтуванню і розробці складу й технології ПДР для НЗТ. У роботі описано розробку складу глюкозовмісних ПДР від початкового задуму до остаточного пропису. Узагальнено отримані результати власних експериментальних досліджень про характеристики складу й технологічного процесу ПДР в аспекті впливу хлористоводневої кислоти і режимів стерилізації на концентрацію хлоридів, вміст ПДГ й показник рН до і після стерилізації. Подано розуміння й розроблення технологічного процесу ПДР. Зазначено критичні характеристики якості ПДР з урахуванням інтраперитонеального шляху їх введення й тривалого часу використання (рН розчину, оптична густина розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання, стерильність).

Запропонований підхід до фармацевтичної розробки зможе частково вирішити проблему лікування хворих на ХХН V стадії в країнах із недостатнім фінансуванням системи охорони здоров'я шляхом організації власного виробництва глюкозолактатних ПДР.

Було запропоновано методологію досліджень із розробки ПДР, яка охоплює такі етапи: інформаційно-пошуковий, етап теоретичного обґрунтування складу й технології, експериментально-технологічний, експериментально-аналітичний із дослідженням стабільності, етап біологічних досліджень і етап трансферу технології та контролю якості лабораторних серій у виробництво дослідно-промислових і промислових серій.

Проаналізовано й узагальнено наукові інформаційні джерела щодо історії розробки розчинів для ПД. Простежено роль фармацевтичних чинників у біосумісності досліджуваних розчинів (значення рН, концентрація глюкози й натрію лактату).

Визначено головну ціль фармацевтичної розробки ПДР: обґрунтування і розробка складу й технології глюкозолактатних ПДР, щоб забезпечити їхню стерильність, оптимальний діапазон рН до і після стерилізації і мінімально можливий рівень ПДГ в простерилізованих розчинах.

Запропонований системний підхід до фармацевтичної розробки глюкозолактатних ПДР містить теоретичне й експериментальне обґрунтування їхнього складу й технології, встановлення оптимального значення рН розчинів до стерилізації, режиму стерилізації, формулювання цільового профілю якості, стандартизацію ПДР із використанням хімічних, інструментальних, технологічних і біологічних методів, розробку стратегії міжопераційного контролю і контролю якості простерилізованих ПДР. Вивчено вплив фармацевтичних чинників на деградацію і стабільність глюкози в розчинах. Простежено закономірності розкладу глюкози й стабілізації глюкозовмісних ПДР. Визначено критичні показники якості ПДР, які впливають на їхню безпеку.

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

Вивчено перелік і склад зареєстрованих в Україні розчинів для ПД. З'ясовано, що в 2015 році перелік вітчизняних розчинів для ПД був все ще обмежений, тому актуальним було обґрунтування методології розробки глюкозовмісних розчинів для ПД з метою організації їх серійного виробництва.

На підставі проведених технологічних і аналітичних досліджень було розроблено й обґрунтовано показники якості ПДР і критерії їх прийнятності (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, рН, об'єм, що витягається,

бактеріальні ендотоксини або пірогени, стерильність, вміст алюмінію та 5-ГМФ, механічні включення, кількісний вміст компонентів, осмолярність).

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад ПДР. Концентрацію АФІ визначено на підставі вивчення складу зареєстрованих в Україні ПДР і рекомендацій Адаптованої клінічної Настанови, заснованої на доказах «Лікування методом перитонеального діалізу хворих на хронічну хворобу нирок V стадії». З'ясовано, що оптимальні межі рН глюкозолактатних розчинів до стерилізації повинні бути в діапазоні від 5,60 до 6,00 для того, щоб після підбраного режиму стерилізації забезпечити рН розчинів у межах від 5,40 до 5,70. Обґрунтовано використання в складі ПДР хлористоводневої кислоти і натрію гідроксиду як стабілізаторів і регуляторів рН, щоб звести до нуля ризик переокислення розчину. Вивчено вплив режимів стерилізації на стабільність досліджуваних ПДР. Простежено закономірності стабілізації глюкозолактатних ПДР, взаємозв'язки природи, кількості й концентрації стабілізатора зі значенням рН розчину до і після стерилізації, вмістом глюкози й натрію лактату.

У процесі розроблення складу глюкозовмісних розчинів у двокамерних контейнерах було виявлено, що значення рН глюкозоелектролітного розчину 2,0 дає змогу отримати глюкозогідрокарбонатні розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату 25–35 ммоль/л зі значенням рН від 6,76 до 8,00.

На експериментально-технологічному етапі з'ясовано взаємозв'язані перемінні складу й технології, які впливають на якість ПДР і є важливими для їхньої якості й безпеки: рН до і після стерилізації, концентрація глюкози й натрію лактату, оптична густина розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання, режим стерилізації. Результати досліджень із розробки складу й технологічного процесу лабораторних серій було використано для обґрунтування специфікації, критичних параметрів технологічного процесу дослідно-промислових і промислових серій.

Продемонстровано, що термічна стерилізація глюкозоелектролітних розчинів призводить до зменшення їхнього значення рН. Зміна величини рН залежить від концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату, режиму стерилізації та значення

pH розчину до стерилізації. Простежено посилення буферних властивостей глюкозолактатних розчинів при збільшенні концентрації натрію лактату й зменшенні значення pH до стерилізації. Виявлено залежність впливу температурного чинника на деградацію глюкози: чим довший час нагрівання до досягнення температури стерилізації і повільніше охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини розчинів після стерилізації при 228–230 нм і в максимумі поглинання за кожного значення pH розчину до стерилізації.

Під час вивчення спектральних характеристик глюкозовмісних простерилізованих розчинів для ПД простежено декілька закономірностей: оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм залежить від концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату, величини pH розчину до стерилізації та режиму стерилізації. Чим нижча концентрація натрію лактату, тим менша оптична густина простерилізованих розчинів при 228–230 нм. Після стерилізації глюкозолактатних розчинів у спектрі спостерігається широка смуга поглинання, максимум якої перебуває в інтервалі довжин хвиль від 272 нм до 285 нм. Виражений максимум поглинання вказує на утворення ПДГ зі спряженими подвійними зв'язками під час термічної стерилізації. Виявлено, що положення максимуму поглинання залежить від значення pH розчину до стерилізації: чим воно нижче, тим більше максимум зміщується вправо (батохромний зсув) після стерилізації. З'ясовано, що у більшості серій значення оптичної густини в максимумі поглинання в діапазоні від 272 нм до 285 нм були найменші в діапазоні pH до стерилізації від 5,3 до 6,0. На підставі результатів власних експериментальних досліджень про зміну pH і оптичну густина розчинів після стерилізації, а також літературних даних про негативний вплив кислих розчинів на очеревину, визначено оптимальний діапазон pH до стерилізації (5,60–6,00) для глюкозовмісних розчинів з концентрацією натрію лактату 35 і 40 ммоль/л.

Протягом зберігання в більшості лабораторних серій ПДР спостерігали зменшення величини pH і оптичної густини за довжини хвилі 228–230 нм, що свідчить про зниження вмісту 3,4-ДГЕ, з наступним поступовим незначним зростанням оптичної густини в цьому діапазоні довжин хвиль. У частині

лабораторних серій відбувається збільшення оптичної густини за довжини хвилі максимуму поглинання, що вказує на зростання вмісту 5-ГМФ; в інших серіях відбувається зменшення оптичної густини, що свідчить про зменшення вмісту 5-ГМФ через деградацію останнього. Проведені дослідження стабільності за такими показниками, як «рН», «Оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм і в максимумі поглинання», «Хлориди» і «Глюкоза» свідчать про стабільність досліджуваних ПДР, а також про відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування.

Запропонована схема перетворень глюкози й ПДГ показує як відбуваються хімічні реакції під час теплової стерилізації і зберігання ПДР. Відображені в схемі процеси потрібно враховувати під час характеристики якості ПДР після стерилізації та протягом зберігання, а також для розроблення специфікацій, технологічного процесу й управління ризиками у виробництві і фармакологічному нагляді.

Теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено технологічну схему й технологію дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних ПДР на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень, представлено й обґрунтовано критичні точки технологічного процесу. Приготування ПДР потрібно здійснювати в приміщенні класу С, наповнення контейнерів ПДР проводять у зоні класу А з навколишнім простором класу С через те, що зона цього класу застосовується для технологічних операцій, які мають високий ризик для якості продукції.

Описано головні потенційні ризики в технологічному процесі ПДР, пов'язані зі стадіями «Приготування розчину», «Стерилізуюче фільтрування розчину», «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання», «Стерилізація розчину в контейнерах». Одним із критичних наслідків ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст ПДГ в розчинах, які можуть спричинити хімічні перитоніти. Доведено, що стерилізуючу фільтрацію не можна розглядати реальною альтернативою термічній стерилізації через невизначену нестерильність зразків як найголовніший ризик для якості й безпеки ПДР.

Запропоновано альтернативну методику ідентифікації йонів кальцію за допомогою амонію оксалату. Вивчено структуру спектра й спектральні характеристики 5-ГМФ, визначено значення молярних коефіцієнтів поглинання в максимумах поглинання ($3007 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ і $16070 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ відповідно за довжини хвилі 229–230 нм і 284 нм), показано залежність оптичної густини від концентрації 5-ГМФ й опрацьовано валідаційні характеристики методики кількісного визначення 5-ГМФ спектрофотометричним методом. Розроблено альтернативні методики кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом із фіксацією точки кінця титрування за допомогою індикатора й потенціометрично, глюкози – йодометричним методом, натрію лактату – методом високоефективної рідинної хроматографії, йонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектрометрії; провалідовано аналітичні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування, глюкози й натрію лактату.

Опрацьовано, обґрунтовано й експериментально перевірено методику контролю зразків лабораторних серій ПДР на стерильність. Результати контролю показали, що досліджувані лабораторні серії розчинів для ПД були стерильними, незалежно від складу розчину й значення рН. Це означає, що обраний технологічний процес, включно зі стерилізацією за температури $121 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом 15 хв, може забезпечити якість ПДР за показником «Стерильність».

Вивчено життєздатність клітин *Vero* і *HepG2* за допомогою тестів: МТТ, НЧ і СРБ. Розроблені розчини негативно впливали на метаболічну активність клітин, проникність мембран, активність лізосом і здатність клітин до синтезу білків. Рівні життєздатності двох типів клітин ранжували в порядку зменшення залежно від тесту таким способом: СРБ>НЧ>МТТ. Виявлено, що в трьох тестах за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду життєздатність клітин *HepG2* і *Vero* була вищою проти життєздатності за наявності розроблених ПДР. Після розведення глюкозолактатних розчинів розчинів культуральним середовищем життєздатність клітин зростала у всіх тестах, а різниця в життєздатності клітин за наявності ПДР і 0,9 % розчину натрію хлориду ставала менш помітною. Визначено взаємозв'язок

між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та фізико-хімічними параметрами досліджуваних ПДР (рН, оптичною густиною розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрацією глюкози моногідрату й натрію лактату). Ці дослідження підтвердили припущення про несприятливу дію таких чинників на життєздатність клітин: низьких значень рН розчинів (від 5,11 до 5,77), підвищеної осмолярності ПДР, ПДГ, високого вмісту глюкози й натрію лактату. Доведено, що тести з НЧ і СРБ не коректні для порівняльних досліджень ПДР через суттєвий вплив значення рН на життєздатність клітин. Це не дозволяє порівнювати життєздатність клітин після зміни рН або коригування технологічного процесу ПДР, скерованого на підвищення величини рН і зменшення вмісту ПДГ.

Одержано нові науково обґрунтовані дані, що вирішують конкретну науково-прикладну проблему: розробку складу й технології та стандартизацію глюкозолактатних ПДР для лікування хворих на ХХН V стадії з метою організації їх виробництва.

Фрагменти дисертаційних досліджень увійшли до трьох навчальних посібників, впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти й кафедри екологічної та аналітичної хімії Опольського університету (Польща), а також практичну діяльність двох фармацевтичних підприємств України. Практичне значення отриманих результатів підтверджено інформаційним листом і реєстраційними посвідченнями. Результати наукових досліджень було апробовано на технології дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для ПД, зареєстрованих в Україні в установленому порядку за назвою "Діавітек" (підприємство «Юрія-фарм, реєстраційне посвідчення UA11876/01/01 від 25.11.2011). Розроблені проекти технологічного регламенту й МКЯ на розчини для ПД також апробовано в промислових умовах ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич).

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

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. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.
2. Гудзь Н. І. Вплив рН на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2006. Вип. XV, Т. 2. С. 354–358.
3. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2007. Вип. XIX, Т. 2. С. 369–374.
4. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 5. С. 84–89 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
5. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
6. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А. Аналіз ринку інфузійних розчинів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 6. С. 28–31. (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
7. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 5. С. 71–76.

8. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 68–74.
9. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.
10. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxiliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68 (публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).
11. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 5. С. 94–101 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
12. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 2. С. 31–37 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
13. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Фармацевтичні сумісності антибіотиків з перитонеальними діалізними розчинами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 1. С. 617–627 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень і підготовка статті до друку).
14. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив деяких технологічних факторів на стабільність глюкозолактатних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 3. С. 526–533 (особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних експериментів, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

15. Гудзь Н. І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 %. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики: зб. наук. статей*. Запоріжжя, 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 85–86.
16. Гудзь Н. І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замісній нирковій терапії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2013. Вип. 22, кн. 4. С. 376–385.
17. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалісної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47 (особистий внесок: формулювання завдань досліджень у розрізі перитонеального діалізу, обговорення остаточної версії рукопису).
18. Гудзь Н. И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану. *Рецепт*. 2014. № 3 (95). С. 138–144.
19. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.
20. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 2 (68). С. 33–40.
21. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.
22. Гудзь Н. І., Коритнюк Р.С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263 (особистий внесок: формулювання мети, вивчення асортименту й особливостей розчинів для перитонеального діалізу, зареєстрованих в Україні, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
23. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.
24. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016.

№ 1. С. 14–25 (особистий внесок: формулювання завдань дослідження, узагальнення отриманих результатів власних технологічних експериментів, підготовка й оформлення статті до друку).

25. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 41–45 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опрацювання джерел літератури щодо кількісного визначення й нормування 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах, узагальнення отриманих результатів, участь у підготовці статті до друку).

26. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15, № 3. С. 101–109 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

27. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 4–12 (особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

28. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис концепції виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

29. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами. *Вестник фармации*. 2017. № 2 (76). С. 14–22.

30. Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час

фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

31. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Лагутина О. С., Корытнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородамино В. *Вестник фармации*. 2017. № 4 (78). С. 59–66 (особистий внесок: формулювання мети і завдань дослідження, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

32. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 34–42 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

33. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus. Особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, проведення аналітичних досліджень і кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

34. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних експериментальних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

35. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних технологічних та аналітичних досліджень, кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
36. Hudz N., Korzeniowska K., Wiczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018. Vol. 75, N 4. P. 875–883 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus і Web of Science. Особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних і аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
37. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2019. Vol. 76, N 4. P. 635–643 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus і Web of Science; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень і кореляційного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
38. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. *Pharmacia*. 2019. Vol. 66, N 3. P. 121–125 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень і кореляційного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
39. Hudz N., Filipiska A., Stepaniuk N., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Study of Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions measured as *in vitro* cells viability. *Česka a slovenska farmacie*. 2019. Vol. 68, N 4. P. 161–172 (публікація в

журналі, який цитується у базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних і аналітичних досліджень, кореляційного аналізу, складання плану для біологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

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

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

Посібники

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

42. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калинюка. Вінниця: Нова книга, 2013. 368 с. (Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як практикум для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. (Протокол № 3 від 16.10.2012 засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України; особистий внесок: зокрема самостійно написано текст заняття 3 в розрізі розчинів для перитонеального діалізу).

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

Публікації в інших виданнях

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

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

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

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

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

49. Гудзь Н. И., Корытнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Корецкая А. М. Состояние регистрации растворов для проведения диализной терапии в Украине. *Разработка,*

исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. трудов. Волгоград, 2013. Вып. 68. С. 366–368.

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

Інформаційний лист

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

Тези наукових конференцій, конгресів, з'їздів

52. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Мусянович В. М. Створення вітчизняних розчинів для перитонеального діалізу. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України* : матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 422–424.

53. Гудзь Н. І. До питання екстемпорального виготовлення перитонеальних діалізних розчинів. *Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури* : матеріали науково-практичної конференції, м. Харків, 27–28 вересня 2007 р. Харків, 2007. С. 94–97.

54. Гудзь Н. І., Білоус С. Б. Використання біохімічних підходів для вибору допоміжних речовин та обґрунтування складу лікарських засобів. V Львівсько-Люблінська конференція з експериментальної та клінічної біохімії, м. Львів, 15–16 травня 2008 р. Львів, 2008.

55. Гудзь Н. І. Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозолактатних розчинах. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів* : тези доповідей Національної науково-технічної конференції з міжнародною участю, присвяченої 85-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка», м. Львів, 15–18 жовтня 2008 р. Львів, 2008. С. 193.

56. Гудзь Н. І. Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів у полімерній упаковці. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали конференції, яка відбулася у межах VII з'їзду фармацевтів України, м. Харків, вересень 2010 р.

57. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010 р. Львів, 2010. С. 319.

58. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012 р. Львів, 2012. С. 468–469.

59. Ділай Н. В., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Особливості розробки методики виявлення бактеріальних ендотоксинів у перитонеальних діалізних розчинах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 106–108.

60. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 94–98.

61. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Аспекти належної практики промоції перитонеальних діалізних розчинів. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 34–35.

62. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. К вопросу лабораторной технологии перитонеальных диализных растворов. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 97–98.
63. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Сувала О. І. Передумови фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 82–85.
64. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Сувала О. І. Розробка лабораторної технології для перитонеального діалізного розчину з вмістом лактат-іонів 35 ммоль/л та глюкози моногідрату 2,5 %. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 12–13 червня 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 100–104.
65. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Ключові етапи фармацевтичної розробки розчинів перитонеальних діалізних розчинів. Матеріали VI конгресу Південно-Східного Європейського медичного форуму і XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Одеса, 9–12 вересня 2015 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2015. С. 266.
66. 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.
67. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок. *Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології* : тези доповідей III міжнародної наук.-практ. конф., 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. С. 41–42.
68. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Обгрунтування вмісту іонів кальцію в розчинах для перитонеального діалізу. *Бабенківські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з

міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015. Івано-Франківськ, 2015. С. 30.

69. 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.

70. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

71. Гудзь Н. І. Методики швидкого кількісного визначення хлоридів у розчинах для перитонеального діалізу. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : зб. тез наукових робіт учасників Всеукраїнської наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 32–34.

72. Hudz N. I., Filipaska A. M., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. The determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis by Winkler's and White's methods. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. Р. 81–82.

73. Hudz N. I., Korytniuk R. S. Role of a renal pharmacist in the treatment of chronic kidney disease. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 18–19.

74. Hudz N. I., Korzeniowska K., Filipaska A. M., Wieczorek P. P. Analytical procedure of the determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 20–22.

75. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 90–91.
76. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Кори́тнюк Р. С. Осмоляльность как важный показатель качества парентеральных лекарственных форм и растворов для диализной терапии. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 122–123.
77. Гудзь Н. И., Кори́тнюк Р. С. Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу. Матеріали XVI конгресу світової федерації українських лікарських товариств. м. Київ, 18–23 серпня 2016 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2016. С. 83.
78. Hudz N., Korzeniowska C., Wieczorek P. P., Korytniuk R., Filipka A. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis. *19th JCF-Frühjahrssymposium* : book of abstracts, Mainz, Germany, 29 March–1 April 2017. P. 290.
79. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P.P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.
80. Hudz N., Lagutina O. Research and development of peritoneal dialysis solutions. *Bridges in Life Sciences* : book of abstracts of the RECOOP 13th Annual Scientific Conference. Zagreb, 12–15 April 2018. Zagreb, 2018. P. 60.
81. Гудзь Н. И., Каплун І. В., Кори́тнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII науково-практичної

конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.

82. Hudz N. I., Leontiev D., Wiczorek P. P. Aspects of analytical procedure validation for assay of chlorides in the production of solutions for peritoneal dialysis. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 147–148.

83. 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 (особистий внесок: схвалення тез для друку).

84. Hudz N. Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : abstract book of the International conference, Kaunas, 3 May 2019. Kaunas, 2019. P. 24

85. Hudz N., Lagutina O. Learning points around biocompatibility of PD solutions measured as in vitro proliferation of HepG2 and Vero cells. *6th Ukrainian Congress for cell biology with international representation* : proceedings, Jaremche, 18–21 June 2019. Yaremche, 2019. P. 92.

86. Гудзь Н. І. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Вип. 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 166–167.

87. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopoeia of Ukraine approach. *Science and Practice 2019* : book of abstracts of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 70.

Список опублікованих праць додатково наведено в додатку А.

ANNOTATION

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

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

The thesis is dedicated to the methodological, theoretical and experimental justification and development of the composition and technology of peritoneal dialysis solutions (PDSs) for conducting renal replacement therapy. The course of the composition development from the initial idea to the final composition of the PDSs is presented in the thesis. The experimental results are summarized on the characteristics of the PDSs composition and technology in the aspect of the hydrochloric acid and sterilization regimes influence on the chloride concentration, glucose degradation products (GDP) content and solutions pH before and after sterilization. The understanding of PDSs production is presented. The critical quality characteristics of the PDSs are indicated taking into account their intraperitoneal route of administration and use over a long time (pH of a solution, the absorbance of the solution at the wavelengths of 228–230 nm and maximum absorption, sterility).

The proposed approach to the pharmaceutical development will be able to partially sort out the problem of the treatment of the patients suffering from V stage of CKD in countries with little funding for the health care system by organizing their own manufacture of PDSs containing glucose and sodium lactate.

The methodology of the PDSs development was proposed. This methodology covers the following research stages: the information retrieval stage, stage of the theoretical justification of composition and technology, experimental-technological one, experimental-analytical one, including stability studies, the stage of biological research and stage of the technology and quality control transfer of laboratory batches into the technology and quality control of pilot and industrial batches.

The data of scientific information sources on the history of the PDSs development are analyzed and summarized. The role of pharmaceutical factors in the biocompatibility of the tested solutions was established (pH, sterilization regime, glucose and sodium lactate concentration).

The main purpose of the pharmaceutical development was determined: the elaboration of the composition and technology of PDSs to ensure their sterility and to preserve the maximally possible solutions pH before and after sterilization with the minimally possible level of GDP in the solutions.

A systematic approach to the pharmaceutical development of PDSs containing glucose and sodium lactate is proposed, which includes theoretical and experimental justification of their composition and technology, determination of an optimal pH of the solutions before sterilization, sterilization regime, forming target quality profile, standardization of PDSs using chemical, instrumental, technological and biological methods, elaboration of the strategy of technological control and quality control of sterilized PDSs. The influence of pharmaceutical factors on the degradation and stability of glucose in glucose-containing solutions was studied. The regularities of glucose degradation and stabilization of glucose-containing PDSs are established. The critical quality indicators of PDSs that affect their safety have been identified.

The classification of PDSs is proposed: by the nature and concentration of osmotically active substances, buffer bases, pH value, GDP content, osmolarity, ultrafiltration level; by electrolyte composition (concentration of sodium ions, potassium ions, calcium ions, magnesium ions); by the number of chambers in a container (single chamber containers and two- and three-chambers ones).

The list and composition of the authorized PDSs in Ukraine was analyzed. It is established that the assortment of domestic PD solutions was still limited in 2015. Therefore, it was topical to justify the methodology for the development of PDSs containing glucose for the organization of their industrial manufacture.

Based on the performed technological and analytical studies, the quality indexes of the PDS and acceptance criteria were developed and justified (description, identification, transparency, degree of color, pH, extractable volume, bacterial endotoxins or pyrogens,

sterility, aluminum content, 5-HMF content, invisible particles, quantitative content of components, osmolarity).

The PDSs composition is theoretically and experimentally justified. The concentration of active pharmaceutical ingredients (API) was established on the basis of the study of the composition of the PDSs registered in Ukraine and recommendations of the Adapted Clinical Guide based on the evidences "Treatment of patients with stage V of chronic kidney disease by method of peritoneal dialysis". The solutions pH was experimentally selected using hydrochloric acid. It is established that the optimal pH limits of the solutions before sterilization should be in the range of 5.60 to 6.00 in order to give pH of sterilized PDs in the range of 5.40 to 5.70 in combination with an optimal sterilization regime. The use of hydrochloric acid and sodium hydroxide as stabilizers and pH adjusters in PDSs was justified in order to reduce the risk of acidifying to zero. The influence of sterilization regimes on the stability of the tested PDSs was studied. The regularities of the stabilization of PDSs containing glucose and sodium lactate were revealed. The connection of the stabilizer's nature, amount and concentration with a level of pH of PDSs before sterilization, and the glucose and sodium lactate concentrations was established.

When developing the composition of glucose-containing solutions in two-chamber containers, it was found that the pH of glucose-electrolyte solution 2.0 makes it possible to obtain glucose-bicarbonate solutions with a concentration of sodium bicarbonate of 25 to 35 mmol/L with a pH value of 6.76 to 8.00.

At the experimental and technological stage interrelated variables of the composition and technology are established, which affect the quality of the PDSs and are important for ensuring their quality and safety: pH of solutions before and after sterilization, glucose and sodium lactate concentrations, the absorbance of solutions at the wavelengths of 228–230 nm and absorption maximum, sterilization mode. The results obtained from the research into the technological process development of laboratory batches were used to establish and justify the specification, critical parameters of the technological process of pilot and industrial batches.

It was established that thermal sterilization of glucose-electrolyte solutions leads to a decrease in the solutions pH. The pH change depends on the glucose monohydrate and sodium lactate concentrations, sterilization regime and the solution pH before sterilization. The results of the studies indicate an increase in the buffering properties of PDSs containing glucose and sodium lactate if the concentration of sodium lactate increases and the solutions pH before sterilization decreases. The dependence of the influence of an autoclave heating time on glucose degradation is established: the longer the autoclave heating time, the higher was the solutions absorbance after sterilization at the wavelengths of 228–230 nm and maximum absorption at each pH value of the solution before sterilization.

When studying the spectral characteristics of PDSs containing glucose, several regularities have been established: the absorbance of solutions at a wavelength of 228–230 nm depends on the glucose monohydrate and sodium lactate concentrations, solutions pH before sterilization, and sterilization regime. The lower the sodium lactate concentration, the lower was the solutions absorbance at a wavelength of 228–230 nm. After sterilization of PDS containing glucose and sodium lactate, a wide absorption band is observed in the spectrum. The absorption maximum is in the wavelength range of 272 to 285 nm. The detected maximum absorption indicates the GDP formation with conjugated double bonds in a molecule during thermal sterilization of PDSs. It was established that the position of the absorption maximum depends on the solutions pH before sterilization: the lower it is, the more the absorption maximum shifts to the right (bathochrome shift) after sterilization. It was revealed that the values of the absorbance at the absorption maximum in the range of 272 to 285 nm were the lowest in the pH range of 5.3 to 6.0 for most batches. Taking into account the results of experimental studies on the change in solutions pH and absorbance after sterilization and the literature data on a negative impact of acidic solutions on the peritoneum, it was established that the pH values in the range of 5.6 to 6.0 before sterilization are optimal for the solutions with a sodium lactate content 35 and 40 mmol/L.

It was found that during the storage in most laboratory batches of PDSs there was a decrease in pH and absorbance at a wavelength of 228–230 nm, which indicates a decrease

in the content of 3,4-DGE, with a subsequent gradual slight increase in absorbance at this wavelength. In the laboratory batches there is an increase in the absorbance at the wavelength of maximum absorption which indicates an increase in the 5-HMF content. In other batches there is a decrease in the absorbance at the maximum, which indicates a decrease in the content of 5-HMP due to its degradation. The performed stability studies for such parameters as pH, absorbance of solutions at the wavelengths of 228–230 nm and maximum absorption, “Chlorides” and “Glucose” indicate the stability of the tested solutions and the reproducibility of the analytical procedures of chlorides assay by argentometric method and glucose assay by iodometric method with a visual fixation of the end point of the titration.

The proposed scheme for the GDP conversion in PDSs shows that glucose degradation processes occur during thermal sterilization and storage. This should be taken into account when characterizing PDSs quality after sterilization, during storage and for the development of risks management in the production and pharmacovigilance.

The technology of pilot and industrial batches of the PDSs containing glucose and sodium lactate is theoretically and experimentally justified and developed on the basis of technological, pharmaceutical-technical, chemical, physicochemical and biological studies. The critical points of the technological process of pilot and industrial batches are justified. The PDS preparation should be prepared in class C premises, filling containers in a class A area with at least a class C space as a local area of this class is used for high-risk operations for product quality.

Potential risks were identified in the PDS production related to the stages of solutions preparation, sterilization filtration, filling of containers with a solution and sealing, thermal sterilization and storage.

An alternative analytical procedure of the calcium ions identification with using ammonium oxalate was proposed. The structure of the spectrum in the ultraviolet region and spectral characteristics of 5-HMF were studied. The values of the molar absorption coefficients at the absorption maxima were determined as $3007 \text{ mol}^{-1} \times \text{L} \times \text{cm}^{-1}$ and $16070 \text{ mol}^{-1} \times \text{L} \times \text{cm}^{-1}$ for the wavelengths of 229 nm 284 nm, respectively, the dependence of the absorbance on the 5-HMF concentration was given and the validation characteristics of

the analytical procedure of the 5-HMF quantification by spectrophotometric method were established. The alternative analytical procedures have been developed for the quantitative determination of chloride ions by the argentometric method with the fixation of the end point of titration by means of an indicator and potentiometrically, the glucose assay by the iodometric method, sodium lactate by the method of high-performance liquid chromatography, calcium ions by the atomic absorption method. Analytical methods of quantitative determination of chlorides, glucose and sodium lactate, respectively, by direct argentometric method with the visual fixation of the end titration point, by iodometric method and high-performance liquid chromatography have been validated.

The test procedure for the determination of laboratory batches sterility is justified. The suitability of the test procedure was experimentally confirmed. The results of the quality control demonstrated that the laboratory batches of PDSs were sterile regardless of solution composition and pH. This indicates that the chosen production, including sterilization conditions, especially sterilization at a temperature of 121 °C for 15 min, can ensure the PDSs quality in the terms of "sterility".

The viability studies of *Vero line* and *HepG2* have been performed in the presence of the tested PDSs using the 3-(4,5-dimethylthiazol-3-yl)-3,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), neutral red (NR) and sulforhodamine B (SRB). The test solutions and isotonic sodium chloride solution adversely affected the metabolic cell activity, membrane permeability and lysosome activity, and cell ability to synthesize proteins. The viability levels of the both cell types were ranked in a descending order as follows: SRB>NR>MTT. It was found that the viability of *HepG2* and *Vero cells* was higher in the presence of isotonic sodium chloride solution in three tests (MTT-, NR- and RB-tests) compared with the tested PDSs. When diluting the solutions with culture medium, the cell viability increased in the three tests, the difference in the cell viability between the PDSs and 0.9% sodium chloride solution became less noticeable. The relationship between the viability of *HepG2* and *Vero cells* and physicochemical PDSs parameters (pH, the absorbance of the solutions at the wavelengths of 228 nm and maximum absorption, glucose monohydrate and sodium lactate concentration) was determined. These studies confirmed our hypothesis about a negative effect of the factors combination on the cell

viability: low solutions pH (5.11–5.77), GDP, a high glucose and sodium lactate content, and an increased PDSs osmolarity.

It was established that the NR- and SRB tests are not correct for comparative studies of PDSs, which differ in pH or absorbance at 228 nm since the viability result is significantly influenced by the pH value and does not allow to compare the viability of cells after changing the pH or adjusting PDSs production.

New scientifically substantiated data are obtained that solve a specific scientific and applied problem of the development of the composition and technology of glucosolactate PD solutions for the treatment of patients suffering from V stage of CKD in order to organize their domestic production.

The fragments of the thesis research are included in three textbooks, introduced into the educational process and research work of the departments of pharmaceutical profile of higher education institutions and the department of environmental and analytical chemistry of the University of Opole (Poland), as well as the practical activity of the two Ukrainian pharmaceutical enterprises. The practical significance of the results obtained is confirmed by the information sheet and marketing authorization. The part of the scientific research was tried on the technology of experimental-industrial and industrial batches of PD glucosolactate solutions in plastic containers which were authorised in Ukraine in the established order under the name Diavitec («Yuri-Farm» enterprise, marketing authorization UA11876/01/01 of 25.11.2011). The drafts of the technological and analytical documentation for the developed PDSs have been elaborated, tried and approved under the industrial conditions of «Pharmatrade» enterprise (Drohobych) as well.

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

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		34
ВСТУП		36
РОЗДІЛ 1	ФАРМАЦЕВТИЧНІ, ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ Й МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ	50
1.1	Історичні напрямки розробки складу й технології розчинів для перитонеального діалізу	50
1.2	Фармацевтичні особливості розчинів для перитонеального діалізу	55
1.3	Спеціальні вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів	78
1.4	Медико-біологічні аспекти перитонеальних діалізних розчинів для лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії	82
1.5	Біосумісність перитонеальних діалізних розчинів з очервиною	89
	Висновки до розділу 1	111
РОЗДІЛ 2	ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	118
2.1	Методологія створення розчинів для ПД	118
2.2	Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин	133
2.3	Характеристика й методи контролю якості перитонеальних діалізних розчинів	138
2.4	Валідація аналітичних методик кількісного визначення	157
2.5	Вивчення життєздатності клітин	162
	Висновки до розділу 2	165

РОЗДІЛ 3	ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ	171
3.1	Поширеність хронічної хвороби нирок і перитонеального діалізу у світі	172
3.2	Соціальні аспекти хронічної хвороби нирок в Україні	174
3.3	Аналіз асортименту розчинів для перитонеального діалізу в Україні	179
3.4	Теоретичне обґрунтування досліджень із фармацевтичної розробки перитонеальних діалізних розчинів для лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії	185
3.4.1	Обґрунтування вибору й концентрації електролітів	188
3.4.2	Обґрунтування значення рН, вибору й концентрації буферної основи і активних речовин з осмотичними властивостями	191
3.5	Опрацювання класифікації перитонеальних діалізних розчинів	192
3.6	Концептуальні підходи до розробки технологічного процесу перитонеальних діалізних розчинів	194
3.7	Розробка й обґрунтування специфікацій на перитонеальні діалізні розчини	196
	Висновки до розділу 3	204
РОЗДІЛ 4	ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ДЕГРАДАЦІЇ ГЛЮКОЗИ	207
4.1	Обґрунтування значення рН і вибору стабілізаторів	208
4.2	Вплив складу перитонеальних діалізних розчинів на деградацію глюкози	220
4.3	Дослідження стабільності лабораторних серій	231

4.4	Вивчення закономірностей деградації глюкози в розчинах для перитонеального діалізу	237
4.5	Підходи до розробки складу глюкозогідрокарбонатних розчинів для двокамерних контейнерів	243
	Висновки до розділу 4	246
РОЗДІЛ 5	РОЗРОБКА МЕТОДИК МІЖОПЕРАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ВИРОБНИЦТВА ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ	252
5.1	Експериментальні дослідження розробки й валідації альтернативних методик ідентифікації йонів кальцію та магнію	254
5.2	Розробка методики спектрофотометричного визначення продуктів деградації глюкози	259
5.3	Розробка методик кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом	273
5.4	Валідація методики кількісного визначення хлоридів із візуальною фіксацією точки кінця титрування	281
5.5	Розробка методик кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію комплексометричним методом і натрію хлориду розрахунковим методом	291
5.6	Розробка й валідація методики кількісного визначення глюкози йодометричним методом	292
5.7	Розробка методики кількісного визначення катіонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектрометрії	305
5.8	Розробка й валідація методики кількісного визначення натрію лактату методом вискоєфективної рідинної хроматографії	307
5.9	Розробка методики визначення осмолярності	310
	Висновки до розділу 5	312

РОЗДІЛ 6	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ Й ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ У ПРОЦЕСІ ВИРОБНИЦТВА	318
6.1	Обґрунтування технологічного процесу лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу	318
6.2	Розробка технологічної схеми дослідно-промислових і промислових серій розчинів для перитонеального діалізу	323
6.3	Ідентифікація ризиків у виробництві глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу	332
	Висновки до розділу 6	345
РОЗДІЛ 7	РЕЗУЛЬТАТИ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	347
7.1	Характеристика перитонеальних діалізних розчинів для досліджень <i>in vitro</i>	347
7.2	Визначення життєздатності клітин у МТТ-тесті	352
7.3	Вивчення життєздатності клітин у тесті з нейтральним червоним	355
7.4	Визначення життєздатності клітин у тесті із сульфородаміном Б	357
7.5	Узагальнення результатів досліджень для трьох тестів	359
7.6	Кореляційний аналіз між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів	362
7.7	Вивчення морфологічних характеристик клітин <i>Vero</i>	376
7.8	Розробка й валідація методики контролю стерильності розроблених розчинів	377
	Висновки до розділу 7	388
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	392
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	397
	ДОДАТКИ	444

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

3-ДГ	– 3-деоксиглюкозон
3-ДГал	– 3-деоксигалактозон
3,4-ДГЕ	– 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен
5-ГМФ	– 5-гідроксиметилфурфурол
ААС	– атомно-абсорбційна спектрометрія
АПД	– автоматичний перитонеальний діаліз
АТХ система	– анатомічно-терапевтично-хімічна класифікаційна система
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
АЦП	– аналітичний цільовий профіль
БФ	– Британська фармакопея
ГД	– гемодіаліз
ГЛЗ	– готовий лікарський засіб
ГНН	– гостра ниркова недостатність
ДКП	– державне комунальне підприємство
ДП	– Дочірнє підприємство “Львівдіалік” Державної акціонерної “Львівдіалік” компанії “Укрмедпром”
ДЕГФ	– діетилгексилфталат
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЕМП	– епітеліально-мезенхімальне перетворення
ЄФ	– Європейська фармакопея
ІПД	– інтермітуючий перитонеальний діаліз
КПГ	– кінцеві продукти глікозилювання
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
МВ	– межа виявлення
МКВ	– межа кількісного визначення
МКЯ	– методики контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я

МТТ	– 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму бромід
НВА	– Навчально-виробнича аптека Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
НВП	– належна виробнича практика
НЗТ	– ниркова замісна терапія
НПД	– нічний інтермітуючий перитонеальний діаліз
НТД	– нормативно-технічна документація
НЧ	– нейтральний червоний
ОД	– одиниці дії
ПАПД	– постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
ПАТ	– процесно-аналітична технологія
ПВХ	– полівінілхлорид
ПД	– перитонеальний діаліз
ПДГ	– продукти деградації глюкози
ПДР	– перитонеальні діалізні розчини
ППД	– приливний перитонеальний діаліз
ПТГ	– паратиреоїдний гормон (паратирин)
ПЦПД	– постійний циклічний перитонеальний діаліз
СЗ	– стандартний зразок
СРБ	– сульфородамін Б
ТНД	– технологічно-нормативна документація
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
УФ	– ультрафільтрація
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
Kt/V_{urea}	– показник адекватності перитонеального діалізу
РАІ-1	– інгібітор-1 активатора плазміногену
t-РА	– тканинний тип активатора плазміногену
SD	– стандартне відхилення
RSD	– відносне стандартне відхилення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Як зазначають деякі дослідники упродовж трьох останніх десятиріч в Україні, як і у світі, простежується зростання захворювань на нирки (хронічний пієлонефрит, інфекції сечовивідних шляхів і вторинні нефропатії, особливо ті, які зумовлені цукровим діабетом I й II типів), наслідком яких може бути хронічна хвороба нирок (ХХН) [16, 27, 85, 95, 105, 111, 115, 117, 131, 155, 169, 210, 284, 311, 407].

ХХН є глобальною медичною та соціально-економічною проблемою, оскільки від 5 % до 10 % населення світу мають ознаки цієї хвороби [2, 95, 99, 115, 156, 181, 286], а за даними інших вчених – від 8 % до 13 % [198, 225], від 1,5 % до 15,6 % [235, 236, 268, 305] і навіть 26 %, зокрема у Бангладеш [305]. Особливої актуальності ця проблема набуває, зважаючи на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН V стадії, які потребують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ): гемодіалізом (ГД), перитонеальним діалізом (ПД) і трансплантацією нирки [2, 24, 73, 74, 95, 99, 156, 169, 198, 207, 210, 224, 284, 305, 311, 343, 359, 391, 407, 410].

ПД є альтернативою ГД для лікування пацієнтів із ХХН V стадії [169, 180, 185, 196, 200, 233, 287, 292, 311, 405–407]. Застосування ПД зростає завдяки численним перевагам порівняно з ГД, зокрема можливості для пацієнта виконати процедуру самостійно вдома, проведенню НЗТ у місці, де організація центру ГД недоцільна [115, 165, 169, 195, 311, 407]. У світі, як зауважують дослідники, використання ПД зростає щорічно на 8 %, водночас ГД – на 6-7 % [258, 287, 311]. ПД, на думку науковців, може забезпечити переваги у виживанні пацієнтів протягом перших 2-4 років лікування [369]. За даними інших учених, ПД за діалізною адекватністю, смертністю і підтримкою рідинного балансу є рівноцінним ГД, принаймні в перші 4-5 років від початку використання [169, 185, 247].

Довготривале застосування слабокислих гіперосмолярних гіперглікемічних перитонеальних діалізних розчинів (ПДР) спричиняє слабковиражене хронічне запалення очеревини, внаслідок чого відбувається втрата нею мезотеліальних

клітин. Поступово прогресує тканинний фіброз, що призводить до перитоніту, інкапсульованого склерозу й недостатності ультрафільтрації (УФ) [34, 35, 107, 180, 187, 196, 200, 211, 215, 216, 218, 258, 280, 287, 318, 328, 390, 406]. Серед численних причин виникнення запального процесу очеревини розглядають низьке значення рН ПДР, високий вміст лактат-йонів і глюкози, продукти деградації глюкози (ПДГ) та інтегровану відповідь клітинно-цитокінового каскаду [180, 196, 216, 217, 258, 287, 312]. Захист очеревини від довготривалої несприятливої дії глюкозовмісних ПДР є одним із чинників покращення результатів лікування методом ПД [287, 368]. З огляду на це, актуальною постає проблема підвищення біосумісності розчинів для ПД з очеревиною, що є важливим і актуальним як під час фармацевтичної розробки цих розчинів, так і під час їх виробництва й медичного застосування.

Опрацювання методології фармацевтичної розробки й нових складів ПДР, оптимізація наявних рецептур, розроблення технології та організація виробництва вітчизняних ПДР із підвищеним рівнем біосумісності відкривають можливості для ширшого використання ПД у вітчизняній нефрологічній практиці й значного поліпшення надання медичної допомоги методами НЗТ пацієнтам із ХХН V стадії в умовах недостатності гемодіалітичних місць в Україні [24].

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

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

спектрофотометричним методом і методом Вінклера, дослідження стабільності ПДР тощо (сертифікати стажування наведено в додатку Б).

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

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

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

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

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

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

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

- провести валідаційні дослідження альтернативних методик контролю якості ПДР: кількісного визначення хлорид-йонів аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування, глюкози – йодометричним методом, натрію лактату – методом високоефективної рідинної хроматографії, 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) – спектрофотометричним методом в ультрафіолетовій ділянці спектра;
- визначити критичні точки й виявити головні потенційні ризики технологічного процесу ПДР;
- вивчити стабільність досліджуваних розчинів і розробити науково-обґрунтовану технологічну схему виробництва дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД;
- провести *in vitro* дослідження цитотоксичності розроблених розчинів для ПД різними методиками з використанням клітин *Vero* і *HepG2* та простежити кореляції між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів;
- підготувати проекти НТД для досліджуваних розчинів і впровадити фрагменти роботи у фармацевтичне виробництво, а також науковий і навчальний процес закладів вищої освіти медико-фармацевтичного профілю.

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

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

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

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань застосовували органолептичні, технологічні, фізико-хімічні методи (потенціометричний; кріометричний і розрахунковий методи для визначення осмоляльності й осмолярності розчинів; метод високоефективної рідинної хроматографії для

кількісного визначення лактат-йонів; метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра; метод атомно-абсорбційної спектрометрії (ААС) для кількісного визначення йонів кальцію; хімічні (аргентометричний метод для кількісного визначення хлоридів, йодометричний – визначення глюкози, комплексонометричний – визначення суми йонів кальцію і магнію), біологічні методи (стерильність і життєздатність клітин), статистичні й графічні методи досліджень, які дають змогу об'єктивно оцінити показники якості розроблених розчинів для ПД і контролювати критичні точки технологічного процесу.

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

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

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

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

Уперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад і розроблено

раціональну технологію лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних ПДР на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; наведено критичні точки технологічного процесу.

Уперше розроблено й провалідовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом з індикаторною фіксацією точки кінця титрування, глюкози – йодометричним методом, натрію лактату – методом високоефективної рідинної хроматографії, 5-ГМФ – методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Запропоновано технологічну схему виробництва ПДР з урахуванням класу приміщень: приготування ПДР необхідно здійснювати в приміщенні класу С, наповнення контейнерів – у зоні класу А з навколишнім простором щонайменше класу С, що зумовлено використанням локальної зони цього класу для операцій із високими ризиками щодо якості продукції. Виявлено головні потенційні ризики в технологічному процесі ПДР, пов'язані зі стадіями «Приготування розчину», «Стерилізує фільтрування розчину», «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання», «Стерилізація розчину в контейнерах», зберіганням і транспортуванням.

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

Удосконалено: підходи до фармацевтичної розробки стерильних ЛЗ, алгоритм технологічного процесу лабораторних серій ПДР; методики міжопераційного

контролю, контролю якості ПДР і визначення життєздатності клітин тестами з МТТ і НЧ.

Набули подальшого розвитку: вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей ПДР, ідентифікація ризиків у технологічному процесі стерильних ЛЗ, розроблення й обґрунтування специфікацій на ПДР, валідація аналітичних методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) титриметричними методами, дослідження життєздатності *HepG2* і *Vero* клітин із визначенням кореляцій між життєздатністю й показниками якості ПДР.

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

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

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

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

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

Результати наукових досліджень висвітлено в трьох посібниках (два з грифом МОЗ України: лист МОН України №1/11-11344.1 від 14.12.2010; протокол засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України № 3 від 16.10.2012), матеріали яких використовують у навчальному процесі, про що свідчать акти впровадження кафедри фармацевтичної технології ліків і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 19.09.2013), кафедри технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 05.11.2013), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 05.11.2013), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 06.11.2013), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 13.11.2013), кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.11.2013). Титульні сторінки посібників із їхнім змістом і Акти впровадження представлено в додатку К.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт

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

За матеріалами дисертаційних досліджень були прочитано лекції та надано рекомендації для працівників фармацевтичної промисловості України (лист «Укрмедсерт» із програмою семінару від 25.01.2011, акт впровадження від 01.02.2011), керівників та інженерно-технічного персоналу Дослідного центру,

Виробничої служби, Служби контролю якості та екології за темою «Практичні та теоретичні аспекти фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеальних діалізних розчинів» АТ «Галичфарм» (акт впровадження від 28.03.2011), 15.09.2016 прочитано лекцію майстер-класу в рамках VIII Національного з'їзду фармацевтів України за темою «Основи фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеального діалізу, концентратів для гемодіалізу» (програма з'їзду, сертифікат про участь). Матеріали представлено в додатку М.

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

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

дослідження в умовах промислового виробництва; проведено комплекс наукових досліджень, на підставі яких підготовлено рекомендації до національної частини монографії ДФУ на розчини для ПД щодо методик кількісного визначення хлорид-йонів і глюкози.

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

Особистий внесок дисертантки зазначено в списку опублікованих праць зі співавторами (Р. С. Коритнюк, Т. А. Борисенко, Л. І. Вишневська, П. П. Вечорек, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Н. В. Ділай, Н. М. Дмитруха, І. В. Каплун, Т. Г. Калинюк, Л. І. Кобилінська, К. Коженювська, О. С. Лагутіна, Д. А. Леонтєв, О. Б. Пиріг, В. В. Шматенко, А. М. Філіпська (Корецька) та інші). У дисертаційній роботі наведено положення, результати досліджень, розробки й рекомендації, які є результатом особистих досліджень дисертантки. Науковий консультант проф. Р. С. Коритнюк і співавтори наукових праць захистили такі дисертації: Коритнюк Р. С. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Исследование и разработка технологии кровезамещающих растворов полиионного состава с энергетическими субстратами». Харків, 1992; Білоус С. Б. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження лікарських засобів антимикробної дії на основі наноматеріалів». Львів, 2019; Борисенко Т. А. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Фармацевтична розробка полііонних глюкозомалатних розчинів для інфузійної терапії». Київ, 2010; Вишневська Л. І. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології настоек складних та їх стандартизація». Харків, 2009; Вечорек П. П. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за темою «Membrany siekłe w wydzielaniu i zateżaniu aminokwasów i ich pochodnych (Liquid membranes in separation and preconcentration of amino acids and their analogues). Вроцлав, 2001; Давтян Л. Л. Дисертація на здобуття

наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських засобів для лікування запальних захворювань пародонту». Київ, 2006; Ділай Н. В. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Оптимізація виробництва та контролю якості стерильних лікарських засобів за вмістом бактерійних ендотоксинів». Львів, 2016; Дмитруха Н. М. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за темою «Імунотоксична дія свинцю і кадмію як гігієнічна проблема (до патогенезу, діагностики та профілактики інтоксикацій важкими металами)». Київ, 2011; Дроздова А. О. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікарських засобів антимікробної та сперміцидної дії для гінекології». Київ, 2017; Кобилінська Л. І. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Функціональні та метаболічні зміни кисневого гомеостазу в умовах адаптації до гіпоксії». Львів, 2002; Леонтьєв Д. А. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Створення системи фармацевтичних стандартних зразків в Україні». Харків, 2016.

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

медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г. О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2015), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015), XIII і XVI конгресах Світової федерації українських лікарських товариств (м. Львів, 2010; м. Київ, 2016), науково-практичних конференціях, які відбулися в рамках VI, VII і VIII з'їздів фармацевтів України (м. Харків, 2005, 2010, 2016), 19 міжнародному симпозиумі молодих хіміків (Мейнц, Німеччина, 2017), VIII міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 80-й річниці музею історії литовської медицини і фармації (м. Каунас, Литва, 2017), the RECOOP 13th Annual Scientific Conference «Bridges in Life Sciences» (м. Загреб, Хорватія, 2018), XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 2018), I, II, III, V, VI, VII науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2006, 2007, 2009, 2013, 2016, 2018), науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 2014, 2018), III міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних, алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2019), II і III міжнародних науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (м. Харків, 2018, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна фармація: питання, виклики й очікування. Весна 2019» (м. Каунас, Литва, 2019), VI з'їзді Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом (м. Яремче, 2019), IV і VIII міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014, 2019), X Міжнародній фармацевтичній конференції «Наука і практика» (м. Каунас, Литва, 2019), науково-практичній дистанційній

конференції з міжнародною участю, присвяченій 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (м. Івано-Франківськ, 2020). У додатку Р зазначено форму участі в конференції й подано сертифікати участі в міжнародних конференціях

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

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

РОЗДІЛ 1

ФАРМАЦЕВТИЧНІ, ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ Й МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Для лікування хворих на ХХН V стадії, у яких швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв/1,73 м², використовують такі методи НЗТ: ГД, ПД і трансплантацію нирки [1, 2, 24, 97, 100, 109, 110, 228, 287, 318, 368, 371].

Дослідження запровадження ПД в медичну практику проводили в кінці ХІХ століття [5, 169, 227, 311, 328]. Однак постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) у клінічну практику запровадили Дж. Монкліф і Р. Попович лише у 1975 році [1, 4, 5, 169, 195, 311, 338, 394]. З того часу ПД є одним із важливих методів НЗТ [200]. Його використання у світі щорічно зростає, особливо в країнах Азії (Китаї, Гонг Конгу, Таїланді), у яких проводять урядову політику обов'язкового використання ПД як першої різновидності НЗТ з одночасною реімбурсацією лікування [95, 297, 374, 391, 407, 410].

З 20-х років ХХ століття проводили пошуки оптимального складу й технології ПДР, зокрема додавання до розчину основних солей-електролітів (натрію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду) та інших компонентів для підвищення осмолярності, АФІ для запобігання мікробному забрудненню розчинів, діючих речовин із буферними властивостями для регуляції метаболічного ацидозу [5, 204, 227, 311, 312, 322].

1.1 Історичні напрямки розробки складу й технології розчинів для перитонеального діалізу

У 1894 році англійські вчені Ernest Henry Starling і Alfred Herbert Tubby відкрили можливість усунення рідини з організму через очеревину (перитонеум, перитонеальна мембрана) [165, 394], яка виконує роль мембрани й вкрита моношаром мезотеліальних клітин, що мають характеристики епітеліальних клітин [23, 24, 34, 107, 169, 180, 185, 258, 369, 394, 406]. Площа очеревини дорослої людини

коливаються від $1,72 \text{ м}^2$ до $2,08 \text{ м}^2$ [185]. Моношар мезотелію – це напівпроникний бар'єр, що секретує різні субстанції, задіяні в регуляції перитонеальної проникності й місцевого захисту (фосфоліпіди, фосфатидилхлорид, простагландини, цитокіни) [4, 34, 185, 406].

Georg Ganter в експериментах на гвінейських свинях і кроликах показав, що введення цього розчину зменшувало симптоми уремії та знижувало рівень сечовини в крові [5, 107, 120, 227]. У 1923 році вперше було описано випадок інтраперитонеального введення ізотонічного розчину солей в очеревинну порожнину для зменшення проявів уремії в пацієнта [1, 5, 85, 117, 165, 169, 204, 227, 394]. У другому–третьому десятилітті ХХ століття 0,8 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози й розчин Рінгера використовували як розчини для ПД [322].

У 1935 році перші спроби ПД для лікування уремії зафіксовано у Філадельфії. Загалом, з 1924 до 1938 р.р. були чисельні спроби в США й Німеччині запровадити ПД в медичну практику [5, 227, 394]. Відтоді проводили пошуки оптимального складу ПДР, проте до 1946 року особливих досягнень у цьому напрямку досліджень не спостерігали [5, 85, 204].

У 1946 році Abbott та Shea запропонували ПДР, подібний за своїм складом до ультрафільтрату плазми крові, оскільки вмщував такі компоненти (у ммоль/л): хлорид-йони 113,6; гідрокарбонат-йони 26,0; дигідрофосфат-йони 1,0, йони натрію 131,1; йони калію 4,6; йони кальцію 4,2; йони магнію 1,1. Цей склад взяли за основу для подальших розробок розчинів для ПД [85, 117]. J. Fine та співавт. (1946 р.) запропонували такий склад 1 л ПДР: натрію хлориду 8,0 г, калію хлориду 0,2 г, кальцію хлориду 0,1 г, магнію хлориду 0,1 г, натрію дигідрофосфату 0,05 г, натрію гідрокарбонату 1,0 г, глюкози 1,5 г. Ці автори також вказували на потребу окремої стерилізації натрію гідрокарбонату й глюкози, оскільки під час їх сумісної стерилізації утворюється токсичний альдегід. До розчину натрію гідрокарбонату після стерилізації додавали розчин глюкози з електролітами, а також гепарин у кількості від 0,25 мг/л до 0,5 мг/л, пеніцилін від 2500 ОД/л до 5000 ОД/л, сульфадіазин від 60 мг/л до 120 мг/л. Для лікування пацієнтів з едемою ці автори

пропронували використовувати гіпертонічний розчин із 5 % желатину і 2,5 % глюкози [117, 204, 246].

У 1950 р. Odel і співавт. запропонували такий склад ПДР для лікування пацієнтів з вираженою гіпергідратацією: натрію хлориду 6 г, калію хлориду 0,2 г, кальцію хлориду 0,1 г, магнію хлориду 0,1 г, натрію дигідрофосфату 3,0 г, глюкози 20,0 г на 1000 мл води. Осмолярність рекомендували підвищувати додаванням відповідної кількості глюкози. Derot і співавт. (1953 р.) запропонували у разі гіперкаліємії застосовувати розчин без калію хлориду й магнію хлориду, а при гіперфосфатемії – без натрію дигідрофосфату. При гіпергідратації на кожний літр ПДР додавали до 54 г глюкози, а для зменшення болю під час введення додавали 50 мл 0,5 % розчину новокаїну до 1 л розчину. Merrill (1955 р.) рекомендував при гіпергідратації застосовувати розчин без натрію хлориду, але з високим вмістом глюкози (60–80 г/л). Proca (1957 р.) рекомендував використовувати розчин, виготовлений безпосередньо перед ПД. Для запобігання осадженню нерозчинних карбонатів (кальцію карбонат, магнію карбонат), натрію гідрокарбонат додавали після стерилізації розчину. Для відвернення мікробного забруднення під час виготовлення розчинів і проведення ПД до розчину додавали антибіотики (по 1 млн ОД пеніциліну й стрептоміцину на літр розчину), а для профілактики утворення згустків фібрину додавали гепарин (10 мг на 1 л). Кальцію хлорид пропонували вводити парентерально, оскільки в ПДР він може вступати в реакцію з гідрокарбонатом, утворюючи малорозчинну сіль кальцію карбонату [85, 318].

Американцем Doolan і співавт. (1959 р.) було запропоновано катетер для ПД, який міг залишатися в очеревинній порожнині пацієнта, і три розчини для ПД, послідовно введені в очеревинну порожнину: а) 1 л 5 % розчину глюкози на дистильованій воді; б) 1 л 5 % розчину глюкози на 0,9 % розчині натрію хлориду; в) 1 л 0,9 % розчину натрію хлориду. Після перебування змішаного розчину в очеревинній порожнині протягом години його вилучали [204, 394].

У 1960 році було запропоновано розчин для ПД такого складу: натрію хлориду 160 г, калію хлориду 4 г, кальцію хлориду 2 г, натрію дигідрофосфату 1 г, глюкози 30 г, дистильованої води до 19 л. Потрібне значення рН розчину

отримували додаванням 2 % розчину натрію гідрокарбонату. Осмолярність отриманого розчину становила 310 мосмоль/л. У 1963 році Г. П. Кулаков та Е. Б. Горбовицький запропонували для тривалих сеансів ПД такий склад ПДР: натрію хлориду 6,0 г, кальцію хлориду 0,25 г, магнію хлориду 0,17, натрію гідрокарбонату 3,0 г, калію хлориду 0,3 г, глюкози 3,0 г і води дистильованої до 1000 мл. Осмолярність цього розчину становила 317 мосмоль/л [117].

Саме тоді загальним недоліком гідрокарбонатних розчинів для ПД була складність виготовлення, оскільки під час термічної стерилізації розчину кальцію хлорид із натрію гідрокарбонатом утворює осад кальцію карбонату, а ступінь розкладу глюкози за наявності натрію гідрокарбонату суттєво зростає. Крім того, значення рН таких розчинів не завжди залишалось стабільним [28, 117, 204]. Через те були запропоновані розчини для ПД із натрію ацетатом або натрію лактатом – активними речовинами зі стійкими буферними властивостями й фармацевтично сумісніші з глюкозою [28, 117]. У 1938 році запропонували додавати натрію лактат до складу ПДР для корекції метаболічного ацидозу в пацієнтів [204, 227, 394].

Комерційно доступними ПДР стали в 1959 році, коли було прийнято рішення виробляти ці розчини в однолітрових скляних контейнерах у такий спосіб як розчини для внутрішньовенного застосування. Це дало змогу ширше запровадити ПД у медичну практику. Ці розчини вміщували від 35 ммоль/л до 40 ммоль/л лактат-йонів. У 1962 році почали виробляти розчини з натрію ацетатом як джерелом гідрокарбонат-йонів у концентрації 35 ммоль/л. Концентрація йонів натрію в розчинах коливалася від 130 ммоль/л до 140 ммоль/л, калію від 0 ммоль/л до 5 ммоль/л, кальцію від 2 ммоль/л до 4 ммоль/л, магнію від 0 ммоль/л до 2 ммоль/л. Вміст глюкози був від 1,5 % до 5 % [5, 204, 227].

У 70-х роках минулого століття фірма «В. Braun (Melsungen)» (Федеративна Республіка Німеччина) виробляла розчини, склад яких наведено в табл. 1.1 [117].

Таблиця 1.1 – Склад ПДР фірми «В. Braun (Melsungen)»

Компонент	Розчини			
	1	2	3	4
1	2	3	4	5
Na ⁺ , ммоль/л	140,5	140,5	140,5	130,0

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5
Cl ⁻ , ммоль/л	101,0	101,0	105,0	103,5
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,75	1,75	1,75	1,50
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,75	0,75	0,75	0,75
K ⁺ , ммоль/л	–	–	4,0	2,0
Лактат-йони, ммоль/л	44,5	44,5	44,5	–
Ацетат-йони, ммоль/л	–	–	–	35,0
Глюкоза, %	1,5	7,0	1,5	2,0
Загальна осмолярність, мосмоль/л	375,0	679,0	380,0	380,0

Склад запропонованих розчинів відповідав останній версії монографії Європейської фармакопеї (ЄФ) на розчини для ПД [241]. Розчин № 1 був основним, який застосовували у разі термінальної ниркової недостатності, коли не було ознак гіпергідратації, а також при гострій нирковій недостатності (ГНН). Розчин № 2 використовували у випадках, коли виникала потреба у виведенні рідини з організму. Розчини № 1 і № 2 використовували для ПД також і в дітей. Розчин №4, який містив меншу концентрацію йонів натрію порівняно з іншими розчинами, а також натрію ацетат, використовували пацієнти з термінальною нирковою недостатністю [117].

У 70-х роках минулого століття було запропоновано розчини для ПД, прописи яких наведені в табл. 1.2 [117].

Таблиця 1.2 – Склад розчинів для ПД за І. І. Дерябіним і М. М. Лизанцем

АФІ, г/л	Розчини				
	1	2	3	4	5
Натрію хлорид	6,1	6,1	6,1	6,322	6,322
Кальцію хлорид	0,45	0,45	0,45	0,275	0,275
Магнію хлорид	0,11	0,11	0,11	–	0,048
Калію хлорид	0,35	–	0,35	0,222	0,370
Натрію ацетат	3,0	3,0	3,0	–	–
Натрію дигідрофосфат	0,07	0,07	0,07	–	–
Калію гідрофосфат	–	–	–	0,174	0,174
Магнію сульфат	–	–	–	0,060	0,060
Натрію гідрокарбонат	–	–	–	2,838	2,838
Лимонна кислота	–	–	–	0,650	0,650
Глюкоза	15,0	15,0	40,0	4,77	4,77
Дистильована вода	до 1 л				

Розчин № 1 був ізотонічним. Його використовували в тих випадках, коли не було потреби у виведенні електролітів і води з організму. Розчин № 2 не містив йонів калію, тому його застосовували при станах гіперкаліємії. Розчин № 3 був гіпертонічним, його використовували для виведення надлишку води з організму. Розчин № 4 застосовували при розлитому перитоніті. Лимонну кислоту додавали до розчину для досягнення значення рН розчину близько 7,3. Розчин № 5 містив підвищену кількість йонів калію, тому його призначали в разі гіпокаліємії [117].

1.2 Фармацевтичні особливості розчинів для перитонеального діалізу

Головними компонентами розчинів для ПД є катіони натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-йони у кількостях, які наближено відповідають їхньому вмісту в плазмі крові [60, 65, 107, 120, 204, 227, 318, 343, 410]. З початку 20 століття у світі активно розробляють і застосовують ПДР, які відрізняються між собою електролітним складом (наявністю чи відсутністю йонів калію, високим чи низьким вмістом йонів кальцію, магнію, вмістом хлорид-йонів тощо), показником рН, осмотично активною речовиною, через яку відбувається УФ (глюкоза, ікодекстрин, амінокислоти та ін.), її концентрацією, вмістом АФІ з буферними властивостями (ацетат-, лактат-, гідрокарбонат йони), наявністю додаткових діючих речовин тощо [23, 38, 65, 107, 111, 120, 204, 227, 250, 338].

В умовах ХХН нефрони, які залишилися функціональними, максимально використовують здатність підтримувати об'єм позаклітинної рідини. При ХХН довгий час зберігається властивість нирок виділяти з сечею йони натрію в кількостях, відповідних до їх надходження в організм. Якщо пул діючих нефронів зменшується, гомеостаз йонів натрію зберігається через значне зниження реабсорбції натрію в проксимальному й дистальному відділах нефрона. Якщо ХХН прогресує, механізми адаптації виснажуються і в організмі нагромаджуються йони натрію. Їхня затримка збільшує об'єм рідини в позаклітинному просторі, що призводить до утворення набряків і зростання артеріального тиску. Зменшення ШКФ до 10 мл/хв зумовлює метаболічний ацидоз, гіпергідратацію, гіперкаліємію і симптоми уремічної інтоксикації. Номінальна концентрація йонів натрію в ПДР

найчастіше становить від 130 ммоль/л до 134 ммоль/л і є нижньою межею нормального вмісту цих йонів у плазмі 135–155 ммоль/л. Така концентрація йонів натрію в ПДР призначена для пацієнтів із низьким споживанням цих йонів. Усім хворим на ниркову недостатність рекомендують низьке споживання йонів натрію. Після проведення 4 сеансів ПД протягом доби по 2 л ПДР із вмістом йонів натрію від 130 ммоль/л до 134 ммоль/л, сумарне виведення йонів натрію сягає 150 ммоль [120, 180, 227].

Для лікування пацієнтів із гіпернатріємією при V стадії ХХН рекомендують ПДР із низьким вмістом йонів натрію, зокрема з вмістом йонів натрію від 98 ммоль/л до 125 ммоль/л. Проте такі розчини не можуть використовувати в рутинній медичній практиці у зв'язку з розвитком гіпонатріємії [115, 120, 180, 318].

Найчастіше концентрація хлоридних йонів у ПДР становить від 95 ммоль/л до 102,5 ммоль/л, що практично дорівнює вмісту хлорид-йонів у плазмі крові (97–108 ммоль/л) [227]. Виведення хлорид-йонів з організму під час ПД відбувається внаслідок конвекції. Концентрація йонів калію в крові хворих на ХХН залежить від ШКФ, функціонального стану клітин дистального каналця нефрона, реабсорбції йонів натрію, катаболічних процесів, ацидозу, при якому підвищена концентрація водневих йонів сприяє їхньому проникненню всередину клітин із виведенням йонів калію. При ХХН баланс йонів калію зберігається доти, доки добовий діурез перевищує 600 мл. Йони калію під час ПД виводяться дифузійно і конвекційно. Через 4–6 год затримки розчину в очеревинній порожнині рівень йонів калію в діалізаті близький до такого в плазмі. Зазвичай, розчини для ПД не вміщують йонів калію [227]. У разі ХХН, яка супроводжується гіпокаліємією (від 3,5 ммоль/л до 4,0 ммоль/л), а також при ГНН у розчини для ПД перед застосуванням можна додавати калію хлорид у такій кількості, щоб сума молярних концентрацій йонів калію плазми і ПДР становила 8 ммоль/л для забезпечення концентрації йонів калію в ПДР 1–4 ммоль/л [120].

Нирки беруть активну участь у регуляції кальцій-фосфорного обміну, порушеного при ХХН, особливо IV–V стадій [60, 127, 128, 134, 153, 172, 175, 180, 224]. Тому важливо, щоб концентрація йонів кальцію в розчинах для діалізної

терапії була індивідуалізованою і відповідала специфічним потребам пацієнтів [127, 128]. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнтів із ХХН V стадії є чисельні й багатовекторні, що є передумовою для розгляду оптимального вибору концентрації йонів кальцію та магнію в ПДР під час фармацевтичної розробки й медичного застосування [64, 120, 127, 128, 134, 153, 172, 180, 224, 261].

У нормі концентрація йонів кальцію в плазмі повинна бути в діапазоні від 1,0–1,15 ммоль/л при вмісті загального кальцію від 2,2 ммоль/л до 2,75 ммоль/л; уміст йонів магнію в плазмі є від 0,7 ммоль/л до 1,2 ммоль/л [60, 64, 149, 180]. Різні джерела подають дещо відмінні діапазони нормальних величин вмісту йонів кальцію в плазмі крові людини. Зокрема, вважають, що в нормі вміст йонізованого кальцію повинен бути в межах від 1,03 ммоль/л до 1,27 ммоль/л, а вміст загального кальцію – у межах від 2,12 ммоль/л до 2,6 ммоль/л [58]. У настанові з використання розчинів для ПД концентрація йонізованого кальцію в нормі коливається в межах від 1,15 ммоль/л до 1,29 ммоль/л [250]. Національні реєстри хворих на ХХН подають нормальний вміст загального кальцію в межах від 2,1 ммоль/л до 2,54 ммоль/л [147, 148, 180], Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом», – від 2,1 ммоль/л до 2,65 ммоль/л [2]. При ХХН знижується всмоктування йонів кальцію і спостерігається тенденція до розвитку гіпокальціємії [37, 58, 127, 180]. Тому концентрація йонів кальцію в ПДР повинна бути достатньо високою, щоб підтримати позитивний баланс кальцію в організмі [127, 250, 295].

Для пригнічення продукції паратиреоїдного гормону (ПТГ), який бере участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, потрібні вищі концентрації йонів кальцію в крові, що вимагає використання ПДР із концентрацією йонів кальцію 1,25 ммоль/л для забезпечення відповідно концентрації загального кальцію у межах від 2,1 ммоль/л до 2,27 ммоль/л і йонізованого кальцію в плазмі на верхній межі [22, 37, 60, 120, 127, 128]. Розчини з концентрацією йонів кальцію 1,75 ммоль/л ефективно застосовували впродовж багатьох років [22, 250, 295, 343]. ПДР із вмістом йонів кальцію 2,25 ммоль/л застосовують при гіпокальціємії, а ПДР із

вмістом 1,25 ммоль/л йонів кальцію і нижче при гіперкальціємії [37, 295]. Виникнення гіперкальціємії у хворих на ХХН V стадії також пов'язують із пероральним застосуванням препаратів кальцію для зв'язування фосфатів на тлі використання розчинів із вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л. З урахуванням метаболічних особливостей, застосування препаратів вітаміну Д і кальцієвмісних фосфатбіндерів вважають, що концентрація йонів кальцію в розчинах для діалізної терапії 1,25 ммоль/л є оптимальною (практично верхня межа йонізованого кальцію в плазмі). Така концентрація йонів кальцію дозволяє використовувати кальцієвмісні фосфатбіндери для пацієнтів у вищих дозах [22, 64, 128, 261, 295, 318, 343].

Настанови й протоколи лікування рекомендують контролювати вміст кальцію в крові для запобігання погіршенню стану уремичної остеодистрофії [134, 172, 295]. За рівня скорегованого загального кальцію більше 2,54 ммоль/л і неефективності терапії зі зниження загального кальцію в крові (при зменшенні чи припиненні застосування кальцієвмісних фосфатбіндерів і вітаміну D), а також за низького рівня ПТГ, треба застосовувати ПДР з нижчою концентрацією йонів кальцію (1,0–0,75 ммоль/л і нижче) протягом 3–4 тижнів для профілактики розвитку адинамічної хвороби нирок, яка характеризується гіперкальціємією, гіпермагніємією, метастатичною кальцифікацією і частими переломами кісток. Проте таке лікування не може бути тривалим для запобігання демінералізації кісток [64, 128, 153, 250, 295]. Тому на ринку повинні бути ПДР із різним вмістом йонів кальцію.

Йони *магнію* містяться в екстрацелюлярній рідині в концентрації, яка рівна концентрації йонів кальцію. Магній має менш виражену дію на секрецію ПТГ, як порівняти з йонами кальцію. Фізіологічні коливання концентрації йонів магнію не впливають на секрецію ПТГ, але під час вираженого зниження внутріклітинної концентрації йонів магнію секреція ПТГ зростає і, навпаки, якщо вміст йонів магнію високий, то секреція ПТГ знижується, що може сприяти виникненню адинамічної хвороби кісток [60, 128, 180, 250]. Відповідно до Настанови із застосування ПДР, розчини з концентрацією йонів магнію 0,75 ммоль/л викликають підвищення вмісту цих йонів вище фізіологічної норми в більшості пацієнтів. Дані стосовно впливу високих концентрацій йонів магнію в плазмі на клінічні ефекти є

суперечливими [1, 120, 250]. Вітчизняні розчини з низьким вмістом йонів магнію в Україні також відсутні.

Отже, ПДР за вмістом електролітів, крім йонів калію, повинні бути близькі до нормального електролітного складу крові. Водночас потрібно розробляти ПДР, які можна застосовувати під час різноманітних порушень електролітного балансу, які виникають у процесі розвитку ХХН (гіперкальціємія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпермагніємія, гіпомагніємія тощо).

Певний інтерес становлять ПДР із додаванням натрію гідрокарбонату, використання якого дає змогу отримати розчини з оптимальним значенням рН від 7,0 до 7,4 [180, 201]. Хоча перші прописи розчинів для ПД створювали саме з натрію гідрокарбонатом, через технологічні складнощі під час їх виготовлення більшого поширення набули ПДР із натрію лактатом [120, 204, 227]. Проте в теперішній час знову повертаються до використання гідрокарбонатного буферу або комбінації натрію лактату з натрію гідрокарбонатом [227]. Вчені вважають, що гідрокарбонатні розчини будуть біосуміснішими, що сприятиме перитонеальному захисту і/або довшому функціонуванню очеревини. ПДР із нейтральним значенням рН зменшують біль або дискомфорт під час введення розчину в очеревинну порожнину [1, 180, 250, 338, 394, 405]. Гідрокарбонатні ПДР на противагу лактатним також ліпше забезпечують корекцію ацидозу, нутриційний статус пацієнтів, швидкість росту у хворих дітей з ХХН V стадії, збереження залишкової ниркової функції, вищу перитонеальну УФ і нижчу швидкість розвитку перитоніту [250, 405]. Однак, питання УФ залишається контроверсійним [338].

У позаклітинній рідині й крові сталість рН підтримує гідрокарбонатна буферна система, яка складається з натрію гідрокарбонату й карбонатної кислоти та впливає на стан інших буферних систем для підтримки кислотно-основної рівноваги організму. Тому, враховуючи нормальні межі концентрації в плазмі й міжклітинній рідині гідрокарбонат-йонів від 22 ммоль/л до 29 ммоль/л (венозна кров), у ПДР концентрація АФІ з буферними властивостями повинна бути в межах від 34 ммоль/л до 40 ммоль/л [37, 149, 248, 250]. Натрію гідрокарбонат здатний до дифузії з ПДР у тканини, якщо його концентрація в плазмі зменшується [120].

Для відокремлення натрію гідрокарбонату від солей кальцію та магнію застосовують контейнери з двома-трьома секторами (камерами), а змішування вмісту секторів проводять безпосередньо перед застосуванням ПДР [120, 250, 338]. Запатентовані склади ПДР із двома буферними основами, одна з яких натрію гідрокарбонат у концентрації від 20 ммоль/л до 30 ммоль/л, а друга – сіль слабкої кислоти з $pK < 5$ у концентрації від 10 ммоль/л до 20 ммоль/л, що забезпечує сумарну концентрацію буферних основ 40 ммоль/л. Величина рН цих розчинів є в межах від 7,0 до 7,4. Слабка кислота повинна бути інтермедіатом метаболізму глюкози. Оптимально, якщо ця кислота буде однією з таких: ізоцитратна, α -кетоглютаратна, лимонна, молочна, піровиноградна, фумарова, янтарна, яблучна чи щавлевоцтова. Зазначені кислоти є метаболітами організму, синтезованими в циклі Кребса [37, 201, 248, 381]. Уміст молочної кислоти в крові лежить у межах від 0,99 ммоль/л до 1,75 ммоль/л [149].

Для лікування пацієнтів із некомпенсованим метаболічним ацидозом використовують ПДР з високим вмістом буферної основи (40 ммоль/л). Концентрацію гідрокарбонатів сироватки крові потрібно підтримувати для запобігання виникненню метаболічного алкалозу. Якщо є тенденція до алкалозу (вміст гідрокарбонатів перевищує 28 ммоль/л), застосовують ПДР з вмістом 35 ммоль/л лактату й 1,5 ммоль/л магнію [180, 204, 250]. При патологіях печінки й у разі вживання пероральних гіпоглікемічних ЛЗ (метформін і його аналоги), резервів печінки для перетворення лактату в гідрокарбонат недостатньо, і, як наслідок, виникає лактоацидоз. Тому при гострій печінковій недостатності, важкій артеріальній гіпотонії, кахексії, лактатному ацидозі й гіпертрофії серця доцільніше використовувати розчини з натрію гідрокарбонатом. За даними сучасної наукової літератури, ацетатні ПДР не застосовують у клінічній практиці через високі концентрації ацетат-йонів у крові, вазодилатацію, зменшення серцевої скоротливості, можливість виникнення склерозуючого перитоніту [227, 338].

У розчинах для ПАПД і автоматичного ПД (АПД) найчастіше використовують глюкозу як активну речовину, що забезпечує УФ. Її перевага полягає в тому, що вона відносно безпечна, недорога й калорійна [27, 233, 338]. Коефіцієнт

відображення глюкози становить 0,03. Зважаючи на таке низьке значення, глюкоза легко всмоктується очеревиною. У середньому від 60 % до 80 % глюкози всмоктується під час кожного обміну ПАПД, що становить значну частину рекомендованої калорійності харчування (від 100 г/доба до 150 г/доба (від 500 ккал до 800 ккал)) [27, 386].

За рівнем УФ глюкозовмісні розчини для ПД поділяють на розчини з низькою, середньою і високою УФ, в яких вміст глюкози моногідрату становить 1,5, 2,5 і 4,25 % [36, 38]. Осмолярність цих розчинів відповідно складає 345, 395 і 484 мосмоль/л [27, 38, 227].

У деяких пацієнтів спостерігають підвищення маси тіла на 5–10 % упродовж першого року застосування ПД. Іншим негативним наслідком використання глюкозовмісних ПДР є збільшення секреції інсуліну, що призводить до постійної його збільшеної концентрації в плазмі разом із резистентністю, характерною для пацієнтів із ХХН [106, 120]. Для мінімізації поглинання глюкози пацієнтам призначають відповідний водно-сольовий режим, щоб зменшити потребу в гіпертонічних розчинах. Ще одним негативним ефектом глюкозовмісних ПДР є те, що внаслідок поглинання глюкози через очеревину швидкість УФ знижується. Окрім цього, всмоктування глюкози вимагає застосування додаткових доз інсуліну в хворих на цукровий діабет. Під час тривалого застосування глюкоза може спричиняти гіперглікемію, дизліпідемію, ожиріння і пошкодження очеревини [106, 120, 227]. У пацієнтів із високими транспортними властивостями очеревини глюкоза малоефективна, що може призвести до неадекватної УФ. У зв'язку з цим ведуться дослідження для розробки неглюкозовмісних ПДР і ПДР зі зменшеним вмістом ПДГ протягом термічної стерилізації ПДР [120, 227].

Стандартний розчин для ПД із вмістом 1,5 % глюкози моногідрату створює осмотичний градієнт, достатній для видалення від 50 мл до 150 мл рідини впродовж години під час обміну об'ємом 2 л. При заливанні 2 л розчину для ПД із вмістом глюкози 1,5 % чисте виведення рідини відбувається найінтенсивніше протягом першої години і внутрішньоперитонеальний об'єм досягає максимуму через 90 хв. Розчин для ПД із концентрацією глюкози 1,5 % використовують у разі

гіпопротеїнемії. Зі збільшенням концентрації глюкози й осмолярності розчину підвищується ефективність виведення води. ПДР із вмістом глюкози 2,5 % забезпечує об'єм УФ від 100 мл до 300 мл за обмін і відповідно від 2,4 л до 7,2 л за добу. Застосування ПДР із вмістом глюкози 4,25 % забезпечує об'єм УФ від 300 мл до 400 мл за обмін. Під час використання ПДР із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % початкове виведення рідини більше за об'ємом і стійкіше. Такі ПДР застосовують при важкій гіпергідратації, що дозволяє вилучити від 7,2 л до 9,6 л рідини за добу [27]. Запалення очеревини призводить до посилення поглинання глюкози з діалізату, що швидко знижує осмотичний градієнт. Тому, якщо виник перитоніт, використовують розчини з підвищеним вмістом глюкози моногідрату (2,5% або 4,25%) і/або скорочують час обміну.

Підбір активних речовин з осмотичними властивостями почали досліджувати в 1923 році [5, 227]. Упродовж багатьох років здійснюють пошуки альтернативних діючих речовин з осмотичними властивостями, які б забезпечували ефективнішу УФ порівняно з глюкозою [27, 227]. Вибір осмотично активної речовини пов'язаний з її коефіцієнтом відображення, який коливається в межах від 0 до 1 і є мірою того, наскільки швидко ця речовина дифундує з ПДР у перитонеальні капіляри [23, 27, 180]. Чим нижче значення цього коефіцієнта, тим швидше втрачається осмотичний градієнт і менше підтримується УФ. Ідеальна речовина з осмотичними властивостями повинна бути безпечною, недорогою і мати високий коефіцієнт відображення. Для полімерів глюкози цей коефіцієнт наближається до 1. Найперспективнішими вважають розчини з високомолекулярними полімерами глюкози (ікодекстрин) і розчини амінокислот [256, 386].

Проводяться дослідження ПДР з альтернативними низькомолекулярними (гліцерином, сорбітом, ксилітом, карнітин, таурином) і високомолекулярними осмотично активними речовинами (желатином, альбуміном, полігліцерином, полімерами глюкози і її похідними (гідроксиетилкрохмалем, аміноцукрами тощо) [85, 120, 196, 317, 321]. Однак, найбільше застосування отримали глюкозовмісні розчини [413]. Глюкозо-лактатний розчин вважають вибором №1 всупереч побічним реакціям і виникненню перитонеальних дисфункцій [107, 312]. Розчини з іншими

осмотично активними речовинами (ікодекстрин, амінокислоти) можуть застосовуватися лише за спеціальними показаннями [107, 250]. Крім цього, заявлено, що ікодекстринові розчини викликають збільшення концентрації цитокіну ІЛ-6 [256, 355], а під час термічної стерилізації ікодекстрин деградує до формальдегіду й альдонової кислоти, що біонесумісні з очеревиною [351]. Гліцерин, сорбіт і ксиліт не набули медичного застосування у зв'язку з чисельними побічними реакціями: гліцерин акумулювався в організмі й збільшував вміст тригліцеридів у крові, а ксиліт – вміст молочної та сечової кислот [120].

Ікодекстрин – полімер глюкози з великою молекулярною масою (13000–19000) і високим коефіцієнтом відображення, тому УФ підтримується на відносно стабільному рівні протягом тривалого часу [185, 196, 250, 302, 318, 338, 386]. ПДР з ікодекстрином викликає УФ подібну до ПДР із 4,25 % глюкози моногідрату під час 8–12 год експозиції в очеревинній порожнині і є ефективніший під час довшої експозиції, ніж глюкозовмісний ПДР у пацієнтів із перехідним або перманентно високим співвідношенням концентрації креатиніну в діалізаті до його концентрації в плазмі [97, 120, 185]. Ікодекстрин не підвищує концентрації глюкози в крові, що має значні переваги в лікуванні хворих на цукровий діабет. Прикладом комерційного розчину з ікодекстрином є «Екстраніл» (Baxter Healthcare, Inc.). Переважно цей розчин використовують для довготривалих нічних заповнень очеревинної порожнини при АПД (тривалі денні заповнення) і ПАПД, особливо в пацієнтів із недостатньою УФ. Іншими перевагами ікодекстрину є зменшення глікозилювання та ступеня порушень обміну ліпідів, викликаних глюкозою, а також незначно вищі значення рН розчинів (5,5–6,0) [60, 107, 120, 185, 227, 250, 256, 302, 338, 386].

Транспортні характеристики очеревини подібні під час використання ПДР із глюкозою та ікодекстрином. Добовий об'єм УФ після введення розчину з ікодекстрином є значно більший, ніж після введення розчинів із вмістом глюкози 1,36 % (1670 мл±1038 мл проти 1063 мл±960 мл). Застосування ікодекстринових розчинів також зменшує об'єм міжклітинної рідини [180, 256, 302]. Під час моніторингу глікемії потрібно враховувати, що ікодекстринові розчини спричиняють хибне підвищення концентрації глюкози в крові, зворотнє збільшення

лужної фосфатази в плазмі й хибне зменшення амілази в сироватці. ПДР з ікодекстрином можна використовувати лише один раз на добу для запобігання підвищенню рівня мальтози й високомолекулярних полімерів у плазмі крові [120, 227, 302, 318, 338, 370, 386].

Для нутриційної підтримки використовують розчини амінокислот, оскільки останні переважно абсорбуються після 4–6 год перебування розчину в очеревинній порожнині [206, 318, 386]. Дослідження продемонстрували їхню помірну ефективність у пацієнтів із порушеннями харчового статусу. У розчині «Нутриніл» (Baxter Healthcare, Inc.) незамінні й замінні амінокислоти в сумарній концентрації 1,1 % виконують функцію речовин з осмотичними властивостями і забезпечують 25 % добової норми білка під час введення 2 л цього розчину [120, 211]. Проте ПДР з амінокислотами можна також використовувати лише один раз на добу для запобігання зростанню симптомів уремії та метаболічного ацидозу [206]. Для усунення цих побічних реакцій застосовують перорально засоби для зростання рН крові [97, 107, 120, 185, 206, 211, 227, 250, 318, 371, 386].

У Греції запатентовано розчин для ПД, який містить гідрокарбонат, незначну кількість динатрію цитрату й 10 незамінних амінокислот [384]. У Нідерландах досліджували поліпшення стану харчування й ліпідного профілю пацієнтів шляхом заміни глюкозовмісного ПДР на 1,1 % амінокислотний розчин один раз на добу. Нідерландські вчені зробили висновок, що ПДР амінокислот призводить до зростання концентрації гомоцистеїну в плазмі. Тому для подолання цієї побічної дії потрібно застосовувати ПДР зі зниженим вмістом метіоніну [24, 206].

Запатентовані такі альтернативні осмотичні активні речовини для ПДР: хондроїтинсульфати і їх похідні; гіалуронова кислота й продукти її деполімеризації; продукти хімічного перетворення інших глікозаміногліканів; карнітин і його похідні; поліпептиди в концентрації від 0,25 % до 4,0 % [24, 188, 349, 350, 395]. Канадські науковці запатентували ПДР, у яких метаболізуючими аніонами протикислотної дії були ацетат, лактат, малат або сукцинат у концентрації від 30 ммоль/л до 45 ммоль/л, а осмотично активними речовинами є ацетильовані й діацетильовані аміноцукри або їх поєднання [9, 24]. Розроблено й запатентовано

розчини з одним чи декількома ацетильованими або діацетильованими аміноцукрами в концентрації від 15 % до 40 % за величини рН середовища від 2,5 до 5,0 [182, 183]. Фірмою «Фрезеніус» запатентовані розчини, в яких осмотичним агентом є гідроксиетильований крохмаль із молекулярною масою від 10000 до 150000 і співвідношенням 8 для заміщення C_2/C_6 . Такий ПДР можна застосовувати для ПАПД протягом 12 год без заміни, причому абсорбція осмотично активної субстанції не перевищує 60–70 % після дванадцятигодинного перебування такого розчину в перитонеальній порожнині.

У напрямку зменшення кількості біонесумісних продуктів у простерилізованих ПДР працюють, зокрема, італійські вчені. Вони запатентували ПДР, у яких осмотично активними агентами є термостабільні в умовах автоклавування речовини, як D-глюцітоли, глюконова кислота або алкілглікозиди. Ці речовини отримують унаслідок реакцій відновлення, оксидації або глікозилювання ікодекстрину [351].

Британські вчені запатентували розчини з полімерами глюкози високої молекулярної маси. Такі розчини здатні протягом тривалого часу виводити уремичні токсини без пошкодження очеревини й втрати осмотично активної речовини. Для збільшення УФ і виведення йонів натрію запатентовано розчин із натрійуретичним пептидом [193].

Запатентовано ПДР з однією або декількома речовинами для зменшення пошкоджень очеревини, зокрема вітаміном Е, процистеїном, супероксиддизмутазою, хондроїтину сульфатом, ідуроною і глюкороною кислотами, аланіл-глутаміном, аденозину трифосфатом чи його сіллю [188, 196, 302, 349]. Японські дослідники запатентували спосіб лікування хворих на ХХН, у якому спочатку застосовується ПДР з аденозину трифосфатом чи її натрієвою сіллю і глюкозою у фізіологічній концентрації (від 0,08 % до 0,16 %), а потім вводиться ПДР, який містить глюкозу у високій концентрації (від 10 г/л до 40 г/л). ПДР з аденозину трифосфатом застосовують як профілактичний і терапевтичний ЛЗ для лікування пошкоджень мезотеліальних клітин очеревини, викликаних глюкозою [24, 117, 163].

Для лікування пошкоджень мезотеліальних клітин очеревини, викликаних глюкозою, застосовують ПДР з альбуміном у концентрації від 0,1 г/л до 30 г/л. Окрім цього, додавання альбуміну в ПДР є перспективним для лікування гострих отруєнь токсичними речовинами [117].

На початку застосування ПД у світовій медичній практиці склад ПДР диктувався більше технологічними можливостями [117, 204]. До сьогодні вивчають вплив технологічних чинників і діючих речовин, доданих у розчини, на стабільність ПДР для зменшення пошкодження очеревини під час ПД [28, 106, 107]. Цю проблему успішно розв'язано завдяки широкому запровадженню полімерних контейнерів, що дає змогу розділити фармацевтично несумісні речовини (глюкозу й натрію лактат чи натрію гідрокарбонат) під час термічної стерилізації та зберігання розчинів [28, 117, 120].

Як підсумок, у процесі фармацевтичної розробки ПДР потрібно використовувати біохімічний підхід до обґрунтування складу цих розчинів і враховувати, що ПДР не повинні пошкоджувати клітин мезотелію очеревини; ці розчини повинні відновлювати кислотно-основну рівновагу й корегувати водно-електролітний баланс організму в конкретного пацієнта. На нашу думку, основною метою на сьогодні під час розробки складу й технології ПДР є мінімальне ушкодження очеревини і продовження часу її ефективного функціонування шляхом збереження максимально можливого значення рН простерилізованого розчину й мінімального утворення ПДГ за умови забезпечення стерильності – найкритичнішого показника якості й безпеки цих розчинів.

ПДР для лікування пацієнтів із V стадією ХХН не доцільно виготовляти в аптеках, оскільки в таких умовах практично неможливо контролювати вміст ПДГ, утворених у розчинах під час теплової стерилізації. Виявлено, що ПДГ та кінцеві продукти глікозилювання (КПГ) пошкоджують клітини очеревини, що призводить до зменшення часу ефективного функціонування очеревини й неадекватності ПД [4]. З іншого боку, технологія та міжопераційний контроль глюкозолактатних ПДР вимагають приміщень відповідних класів чистоти й дорогого аналітичного обладнання (рідинного хроматографа для визначення кількісного вмісту натрію

лактату, спектрофотометра для визначення вмісту ПДГ тощо). Тому ПДР, виготовлені в умовах госпітальної аптеки, можуть застосовувати для дезінтоксикаційної терапії пацієнтів із гострими отруєннями й ГНН. Варто зауважити, що у 60-х роках 20 століття в колишньому Радянському Союзі технологію ПДР розробляли для їх виготовлення у виробничих аптеках [29].

За даними літератури практика виготовлення ПДР для лікування хворих на ГНН була поширена в госпітальних аптеках В'єтнаму, у яких виготовляли ацетатний ПДР такого складу: 141 ммоль/л йонів натрію, 1,75 ммоль/л йонів кальцію, 0,75 ммоль/л йонів магнію, 1,0 ммоль/л йонів калію, 101 ммоль/л хлорид-йонів, 45 ммоль/л ацетат-йонів, 100 ОД/л гепарину і 15 або 70 г/л глюкози моногідрату. Для пацієнтів, перевантажених рідиною, гіпертонічний розчин отримували шляхом змішування однакових об'ємів розчинів із концентрацією глюкози 15 г/л і 70 г/л. Одержаний розчин містив 42,5 г глюкози моногідрату в 1 л [29, 353]. Практика виготовлення розчинів для ГД і ПД заявлена також у деяких госпітальних аптеках Польщі [345].

Розчини, які використовують для лікування пацієнтів із гострими отруєннями, відрізняються від стандартних ПДР за своїм складом, фізико-хімічними властивостями й технологією. Цілеспрямована зміна складу й фізико-хімічних властивостей ПДР підвищує ефективність ПД через врахування фармакокінетичних властивостей токсичних речовин. Величину рН таких розчинів коректують додаванням в асептичних умовах різних кількостей 4 % розчину натрію гідрокарбонату, щоб збільшити йонізацію токсичних речовин і запобігти в такий спосіб їх зворотному всмоктуванню з діалізату в кров. Після додавання від 15 мл до 25 мл 4 % розчину натрію гідрокарбонату одержували нейтральні розчини, від 25 мл до 50 мл – слаболужні, 150 мл – лужні ПДР. Лужні ПДР (рН від 8,0 до 8,5) найефективніші при отруєннях речовинами слабокислого характеру (барбітурати, саліцилати та ін.). Слаболужні ПДР (рН від 7,4 до 7,45) найбільш придатні для видалення отрут із нейтральними властивостями (ноксирон, фосфорорганічні речовини та ін.), нейтральні ПДР (рН від 7,1 до 7,2) – при отруєнні речовинами з властивостями слабких основ (фенотіазини, зокрема аміназин) [29]. Для лікування

пацієнтів із гострими отруєннями методом ПД було запропоновано ПДР такого складу: натрію хлориду – 6,3 г, калію хлориду – 0,3 г, кальцію хлориду – 0,3 г, магнію хлориду – 0,1 г, глюкози – 6,0 г, води для ін'єкцій до 800 мл. Безпосередньо перед введенням в очеревинну порожнину додавали 25–250 мл 4 % розчину натрію гідрокарбонату, від 20 мл до 100 мл 40 % розчину глюкози, 500 000 ОД пеніциліну, 1000 ОД гепарину в ПДР. Після додавання різних кількостей глюкози отримували розчини з потрібною осмолярністю, що впливало на ефективність виведення води з організму. Для підвищення виведення токсичних речовин, які мають здатність добре зв'язуватися з білками, до ПДР безпосередньо перед застосуванням додавали альбумін. При отруєннях сполуками важких металів у розчин для ПД додавали 1 мл 5 % розчину унітіолу. Для детоксикації методом ПД виконували 5–14 обмінів на добу. На кожний обмін витрачали від 2 л до 2,5 л ПДР [29, 101, 122, 179].

Отже, оскільки кожен випадок отруєння потребує індивідуального підходу й відповідно ПДР із заданими фізико-хімічними властивостями, модифікація складу таких розчинів в умовах госпітальної аптеки регулюється вимогою пункту 9 Резолюції ЄС 2011/1. Відповідно до цієї Резолюції надають перевагу розведенню стерильних ЛЗ в асептичних умовах у госпітальній аптеці до прийнятної концентрації активної речовини або додавання одних стерильних ЛЗ до інших (зміна складу готового ЛЗ (ГЛЗ)). Умови безпеки стерильних ЛЗ можна забезпечити в госпітальній аптеці з правом виготовлення стерильних ЛЗ [362]. В Україні аналогічні процедури в умовах лікарняних аптек на сьогодні є неприйнятними.

Обґрунтування типу й об'єму первинного упакування

Розчини для ін'єкцій можна розлити в одноразові шприци, картриджі, ампули або гнучкі контейнери (мішки), а стерильні розчини великого об'єму (більше 100 мл) – у полімерні або скляні контейнери, інколи в одноразові шприци. Картриджі, шприци й ампули виготовляють зі скла першого й другого гідролітичного класу або поліпропілену [251]. Фармакопея США допускає використання контейнерів зі скла третього класу для виробництва парентеральних ЛЗ, якщо тести придатності цього скла є задовільними. Зазвичай полімерні контейнери виготовляють з багатошарового пластику. Вторинне пакування використовують для полімерних

контейнерів, щоб зменшити втрати води та захистити їх від необережного поводження [83, 84].

Для рідких парентеральних лікарських форм (ЛФ) характерний високий ступінь імовірності взаємодії з первинним упакуванням, бо вода є хорошим реакційним середовищем [55, 76, 81, 251]. Тому можливі найрізноманітніші взаємодії компонентів ЛФ і матеріалу первинного упакування залежно від показника рН і фізико-хімічних властивостей ЛЗ, зокрема адсорбція АФІ поверхнею пакувального матеріалу й відповідно зменшення концентрації АФІ, вимивання компонентів упакування у ЛФ, деградація АФІ під впливом речовин, які вилугуюються зі скляної упаковки й інші види взаємодії [55, 76, 83, 84, 251, 344].

Взаємодія між компонентами первинного пакування ЛЗ може впливати як на якість останнього, так і самої упаковки [83, 84, 251, 308, 342, 344]. Два з можливих джерел механічних включень у ЛЗ пов'язані з пакувальними матеріалами й процесом взаємодії ЛЗ із ними. Належна розробка ЛЗ і відповідні процеси виробництва можуть усунути або зменшити ці джерела механічних включень. Розглядають декілька видів взаємодії між ЛЗ і первинним упакуванням. Перший вид взаємодії призводить до утворення домішок і/або механічних включень, другий тип взаємодії – до зменшення концентрації діючої або допоміжної речовини ЛЗ через адсорбцію внутрішньою поверхнею таро-закупорювальних засобів або абсорбцію, якщо речовина мігрує всередину пакувального матеріалу [55, 71, 76, 83, 84, 119, 160, 230, 282, 344]. Третій вид взаємодії супроводжується випаровуванням води й відповідно збільшенням концентрації компонентів ЛЗ, наприклад, випаровування води з контейнерів, виготовлених із полівінілхлориду (ПВХ) [84, 178, 230, 251]. Низкою авторів було також виявлено, що продукти взаємодії ЛЗ і пакувального матеріалу негативно впливають на безпеку препарату [42, 76, 230, 308].

Одним з основних принципів фармацевтичного виробництва є одержання ЛЗ, вільних від забруднень мікробіологічного, хімічного й фізичного походження [76, 119, 308]. Первинне пакування розглядають одним із п'яти чинників утворення механічних включень у ЛЗ. Тверді частинки парентеральних ЛЗ ділять на дві групи залежно від джерела їхнього походження: «внутрішні частинки», які визначають як

ті, що пов'язані з розчином, або не були усунуті фільтрацією, або утворюються внаслідок взаємодії з таро-закупорювальними засобами, і «зовнішні частинки», які потрапляють у контейнер у процесі виробництва [308]. Тому кількість механічних включень можна розглядати як показник правильного вибору складу, тарозакупорювальних засобів і раціональної організації технологічного процесу масштабного промислового виробництва, зокрема правильного вибору термічної стерилізації [160]. Ризик для пацієнта, спричинений механічними включеннями, залежить від шляху застосування, кількості, розміру й форми частинок [11, 308].

З 1950-тих років пластикові контейнери почали використовувати для зберігання крові замість скляних пляшок [76]. Основним полімером став ПВХ через його інертність, стійкість до фізичних і хімічних чинників (високі й низькі температури, хімічні речовини) і транспортування. Однак, через крихкість ПВХ потребував додавання пластифікаторів для поліпшення гнучкості [76, 83, 84, 119, 230, 373]. ПВХ-контейнери еластичні, прозорі, стійкі до стерилізації за температури 121 °С, морозостійкі й низьковартісні; їх використовують у надзвичайних ситуаціях [80, 83, 84, 178, 242, 282, 392].

У комерційних цілях використовують від 25 до 100 пластифікаторів [282, 392]. Одним із 25 пластифікаторів-фталатефірів використовують діетилгексилфталат (ДЕГФ), речовину ліпофільної природи, яку понад 50 років широко застосовують у виробництві ПВХ [84, 119, 253, 282, 336, 342, 378, 392, 410]. Переважно пластифікований ПВХ складається з ПВХ, ДЕГФ (від 25 % до 50 %), епоксидованої олії сої (від 7 % до 10 %), цинку стеарату (0,5 %), кальцію стеарату (0,5 %) і стеараміду (1 %) [76, 83, 84, 178, 230, 392]. Сучасний ринок нефталатефірних пластифікаторів становить від 8 % до 10 % [230].

До 1978 року розчини для ПД виробляли в скляних контейнерах, що збільшувало ризик виникнення інфекційного перитоніту через часті зміни розчину [394]. У 1978 році було започатковане виробництво ПДР у пластикових контейнерах [5, 394].

Медичні трубки можуть містити навіть 80 % ДЕГФ, який мігрує з виробів медичного застосування в розчини або препарати крові, оскільки хімічно не

пов'язаний із ПВХ [76, 342, 392]. Можливість міграції ДЕГФ у ЛЗ із неводним дисперсійним середовищем і в ЛЗ з протеїном була виявлена ще в кінці 60-тих років минулого століття [76, 378, 392]. Тому дослідники вивчають побічні реакції ДЕГФ [230]. Зокрема, новонароджені діти мають підвищений ризик розвитку таких побічних реакцій через малу масу тіла [336, 378]. Основними чинниками, що визначають ступінь міграції ДЕГФ у рідкий ЛЗ, є його вихідна кількість у пакувальному матеріалі, інтенсивність механічного перемішування, температура, час зберігання та хімічна природа вмісту ЛЗ, ступінь деградації ПВХ і площа поверхні виробу [83, 84, 178, 230, 336, 392]. У зв'язку з ліпофільною природою ДЕГФ ліпиди ЛЗ сприяють вивільненню ДЕГФ із контейнера [336]. ДЕГФ може вимиватися в кількостях, які не перевищують 5 мг/л, з пластикових контейнерів типу Віафлекс, виготовлених зі спеціально розробленої марки ПВХ-PL 146 [243].

Комерційні пластифіковані ПВХ містять інші компоненти, крім головного пластифікатора. Такі вторинні пластифікатори як епоксидована олія зазвичай трапляються в ПВХ для медичного застосування. Крім того, ПВХ може містити третинні добавки, наприклад, солі металів стеаринової кислоти, а також різні технологічні добавки [84]. Jenke і співавт. поділяють речовини, екстраговані з пластифікованого ПВХ, на декілька груп: похідні фталатів, пов'язані з первинним пластифікатором (переважно ДЕГФ); епоксидовані олії (епоксидована лляна олія) близько 7 % або епоксидовані жирні кислоти як продукти гідролізу епоксидованої олії (вторинні пластифікатори); жирні кислоти, пов'язані з будь-яким вторинним пластифікатором або солями стеаринової кислоти (третинні пластифікатори); аліфатичні амідни [76, 282].

Як свідчать літературні джерела, під час проведення експериментів із кульками пластифікованого ПВХ було виявлено, що серед основних елементів-металів, екстрагованих із пластифікованого ПВХ у кількості 0,1 мкг/г або вище, були Ca, Zn, Br, Na, Fe, Mg і Al з домінуванням Ca і Zn через наявність кальцію і цинку стеаратів. Найвищі рівні вилучених елементів були у витяжці зі значенням рН 2,5. Передбачають, що йонний обмін може домінувати як механізм вилучення металів із ПВХ. Як середовища для екстрагування використовували: водний розчин

калію хлориду й кислоти хлористоводневої в концентраціях 0,01 М і 0,003 М відповідно з рН $2,5 \pm 0,1$; фосфатний буфер із показником рН 9,5, що містив 0,0045 М натрію дигідрофосфату й 0,066 М динатрію гідрофосфату, рН якого був відкоректований 1 М розчином натрію гідроксиду до 9,5. У процесі аналізу витяжок методом газової хроматографії було виявлено, що мало речовин екстрагується при значенні рН 2,5 і 9,5. Більшість неполярних речовин, які входили до складу пластифікованого ПВХ, не детектувалися, за винятком низьких кількостей ДЕГФ. Водні витяжки містили велику кількість більш розчинного 2-етил-1-гексанолу – продукта деградації ДЕГФ. Розчин зі значенням рН 9,5 також містив невелику кількість жирних кислот і моно-(2-етилгексил)-фталату, що відображало їхню підвищену розчинність при рН вище рКа [76, 282].

Проводяться дослідження і в напрямку вивчення зміни концентрації або біологічної активності АФІ під час зберігання ЛЗ у ПВХ-контейнерах або використання трубок для внутрішньовенного застосування [281, 342]. Фенілефрин гідрохлорид, концентрат 10 мг/мл, розводили 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій до концентрації 200 й 400 мкг/мл і зберігали за кімнатної температури (23–25) °С у ПВХ-контейнерах. Стабільність розчинів фенілефрину гідрохлориду вивчали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії відразу й на 7, 14, 21, 30, 45 і 60 день. Розчини фенілефрину гідрохлориду в концентраціях 200 і 400 мкг/мл у ПВХ-контейнерах були стабільними протягом усіх днів дослідження (деградація становила ≤ 5 %), що дає змогу виготовляти ці розчини про запас і зберігати їх у відділеннях госпіталів для негайної доставки пацієнтові в разі потреби [76, 281].

У процесі досліджень із протираковим ліпофільним АФІ доцетаксел із використанням системи для внутрішньовенного введення було виявлено фізичну взаємодію полісорбату 80 і ДЕГФ, який мігрував у розчин із трубок, що містив 25 % ДЕГФ. Під час проходження через такі трубки 100 мл розчину з вмістом 0,9 % натрію хлориду, 20 мг доцетакселу, 540 мг полісорбату 80 і 395 мг етанолу безводного, ДЕГФ взаємодіяв з полісорбатом. Унаслідок цього зменшувалася розчинність доцетаксела через його осадження на трубках. Цей ефект не

спостерігали під час використання трубок із 10 % ДЕГФ або виготовлених з поліолефінів [342].

Як зазначають дослідники, значна частина АФІ не сумісна з ПВХ через процеси їх абсорбції та адсорбції. Серед таких АФІ є кальцитріол, хлордіазепоксид, діазепам, гепарин, ізосорбітдинітрат, нітрогліцерин, тіопентал і варфарин [230].

У дослідженні стабільності інфліксимаба (моноклонального антитіла, яке зв'язує прозапальний цитокін альфа-фактор некрозу пухлин) в концентрації 100 мг у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду у ПВХ-контейнерах було виявлено, що під час зберігання за температури 4 °С протягом 14 днів він не втрачав своєї біологічної активності [277].

ДЕГФ знаходять у рідинах і тканинах організму. Основними метаболітами ДЕГФ є моно-(2-етилгексил)-фталат, 2-етилгексанол і фталева кислота [230, 242, 336, 373, 378, 392, 410]. Близько 50 % ДЕГФ елімінується через 8–12 год у незмінному вигляді й формі метаболітів через шлунково-кишковий тракт і нирки [336]. Моно-(2-етилгексил)-фталат є токсичнішим проти ДЕГФ [253, 373, 392, 410]. У дослідженнях на щурах і мишах було виявлено токсичний вплив ДЕГФ і моно-(2-етилгексил)-фталату на печінку, нирки, репродуктивні органи й ендокринну систему, а також зроблені припущення щодо їхньої канцерогенності, пов'язаної з проліферацією пероксисом [230]. Такий механізм канцерогенності є специфічним для щурів і мишей, але не спостерігається в печінці людини. Тому ДЕГФ не вважають канцерогенним для людей, у яких ДЕГФ екскретується у формі глюкороніду, який немає токсичних властивостей [336, 378]. Зменшення активності сім'яників у молодих самців мишей було незворотнім і відбувалося у значно менших дозах порівняно з дорослими щурами [392]. Потенційні мігруючі речовини (силіконова олія, моно-(2-етилгексил)-фталат, ДЕГФ, поліциклічні ароматичні вуглеводні, алкілфеноли, метали і т.д.) в дослідженнях на тваринах також показали імуногенну реакцію: посилювали імунну відповідь організму на антиген або діяли як загальні імунні модулятори, збільшуючи або зменшуючи регуляцію специфічних цитокінів. Через виявлену токсичну дію ДЕГФ у дослідженнях на гризунах, загальноприйнято вважати, що хлопчики, а також травмовані пацієнти й вагітні

жінки (ризик неправильного формування геніталій у плодів чоловічої статі) є найуразливішими до дії ДЕГФ [76, 80]. Тому вищезгадані групи пацієнтів не повинні використовувати ЛЗ, які можуть містити ДЕГФ [378]. Відповідно до Регламенту Європейського Союзу №143/2011 ДЕГФ класифікується як токсична речовина для репродуктивної системи (категорія 1B) і після 21 січня 2015 року забороняється його використання без спеціального дозволу. Однак, цей регламент (пункт 17) вказує на те, що доцільно не застосовувати вимоги Регламенту ЄС №1907/2006 до ДЕГФ, бензилбутилфталату й дибутилфталату у разі їх використання в складі первинного пакування ЛЗ, оскільки безпеку цього пакування регулюють положеннями Директив 2001/82/ЕС і 2001/83/ЕС [76, 221, 232].

Тривала дія ДЕГФ на організм людини спостерігається під час ГД, ПАПД, трансфузій компонентів крові при лейкемії, апластичній анемії, парентеральному й ентеральному харчуванні у зв'язку з великими об'ємами розчинів, які вводять в організм пацієнта або контактують через напівпроникну мембрану гемодіалізатора протягом життя [242, 336].

Система пакування для ПД містить ПВХ мішок із ПДР, контейнер для дренажу діалізату й трубки подачі ПДР або виведення діалізату. Одним із чинників підвищеної міграції компонентів пакувальних матеріалів є термічна стерилізація цих розчинів [160]. Розчини для ПД стерилізують насиченою парою за температури 121 °С протягом 20–60 хв [237, 239, 254, 377]. У публікації [255] дослідники використовували різні час і температуру стерилізації розчинів глюкози (F_0 коливається від 11 до 46 за температури стерилізації 111 і 121 °С). Відповідно до вимог монографії ЄФ для ПДР, упакуванням можуть бути тверді й напівтверді пластикові контейнери і скляні контейнери [241]. Під час контакту Екстраніла або Діанілу з ПВХ-контейнером останній може виділяти деякі хімічні компоненти в невеликих кількостях протягом терміну придатності, наприклад, ДЕГФ до 5 мг/л (виробництво компанії «Baxter Healthcare Corporation») [243].

Безпеку пластифікаторів у виробках для медичного застосування вивчали в США, Японії та Європейському Союзі понад 10 років. У 2011 році Національна комісія з розвитку і реформ Китаю випустила каталог промислової структурної

перебудови, вилучивши ПВХ-контейнери для інфузійних розчинів і харчових продуктів. Контейнери для ПД не ввійшли до цього списку. Проте високі концентрації ДЕГФ у крові пацієнтів, які перебувають на ПАПД, спонукали виробників шукати нові матеріали для виготовлення контейнерів ПДР. У Китаї фірма «HUAREN» виробляє розчини для ПД у контейнерах, що не містять ПВХ. Склад цих розчинів ідентичний складу препарату «Діаніл» виробництва фармацевтичної компанії «Baxter», Німеччина [410].

У цей час більшість розчинів для ПД, гемофільтрації та гемодіафільтрації виробляють у ПВХ-контейнерах. Компанія «RENOLIT SE» (Німеччина) випускає поліпропіленові й ПВХ-контейнери для ПДР, які доповнюються ПВХ-контейнером для дренажу діалізата. Хороша прозорість ПВХ-контейнера для дренажу дає змогу перевіряти зовнішній вигляд діалізата [360]. Фармацевтична компанія «Baxter Healthcare Corporation» виробляє препарати з номінальним об'ємом 5 л «PRIMASOL» у поліолефінових і ПВХ-контейнерах, а «PHOXILLUM» лише у ПВХ-контейнерах. Ці розчини застосовують для заміщення об'єму плазми, усунутого під час УФ, а також для корекції водно-електролітного балансу організму в разі гемофільтрації та гемодіафільтрації, і як діалізні розчини під час ГД й гемодіафільтрації [90].

На підставі результатів оцінки безпеки Центр пристроїв і радіологічного здоров'я Адміністрації харчових продуктів і лікарських засобів США (Center for Devices and Radiological Health US Food and Drug Administration) вважає, що для пацієнта не існує ніякого ризику, пов'язаного з кількістю виділеного ДЕГФ з ПВХ-контейнера після інфузії кристалоїдних розчинів (фізіологічного розчину, D5W, Рінгер-лактатного розчину). Оскільки існує невеликий ризик нагромадження ДЕГФ у ПВХ-контейнерах протягом зберігання розведеного ЛЗ перед медичним застосуванням, зокрема ПДР, тому є низький відповідний ризик розвитку системних ефектів після ПД. Під час проведення ПАПД в об'ємі 8 л розчину на добу, верхня межа введеної кількості ДЕГФ складе близько 1 мг/добу ($130 \text{ мкг/л} \times 8 \text{ л/добу} = 1 \text{ мг/добу}$). Оскільки значна частина ДЕГФ не абсорбується, то розрахована величина 1 мг/добу, імовірно, завищує реальну кількість, яка може всмоктуватися протягом

доби [373]. У плазмі пацієнтів до і після сеансу ГД було виявлено, що переддіалізна концентрація ДЕГФ була в межах від 0,01 мкг/мл до 0,25 мкг/мл, а післядіалізна – у межах від 0,40 мкг/мл до 1,01 мкг/мл. Також було визначено позитивну високу кореляцію між концентрацією ДЕГФ і тривалістю перебування пацієнта на ГД [242].

У пацієнтів, які піддаються впливу ДЕГФ і моно-(2-етилгексил)-фталату під час ПАПД, може розвинутися перитонеальний склероз, що не залежить від системно поглиненої дози ДЕГФ. Вчені вважають, що на доповнення до нефізіологічних значень рН і підвищеної осмолярності розчинів для ПД, вмісту лактат-йонів, ДЕГФ також відіграє роль у патогенезі перитонеального склерозу [373]. Дослідження на тваринах показали, що перитонеальний склероз спостерігався в щурів після внутрішньочеревного введення ДЕГФ у дозі 0,05 мг/кг/день протягом 7 днів. Розчини для ПД, які зберігали в ПВХ-контейнерах і містили слідові кількості ДЕГФ, стимулювали проліферативну здатність перитонеальних фібробластів, тоді як в розчинах, що були в контейнерах, що не містили ДЕГФ, не спостерігали такого ефекту (Clear-Flex, BIEFFE). Проліферацію перитонеальних фібробластів вважають початковим етапом у процесі потовщення очеревини і її склерозу. Було показано, що розчини для ПД у контейнерах, що містили ДЕГФ, впливали на перитонеальні Т-лімфоцити і макрофаги *in vitro* шляхом збільшення вивільнення ІЛ-1 і гамма-інтерферону й зниження вивільнення простагландину Е2 і цитокіну порівняно з розчином Clear-Flex, Bieffe. Повторне внутрішньоочеревинне введення ДЕГФ знижувало швидкість і ступінь всмоктування цієї сполуки з черевної порожнини щурів, що може викликати потовщення очеревини. Такий ефект також можна пояснити фіброзом очеревини й зменшенням перитонеальної абсорбції ДЕГФ. Вищевказані дослідження підтверджують, що ДЕГФ сприяє розвитку перитонеального склерозу. Перитонеальний склероз як побічну реакцію не можна недооцінювати, оскільки пацієнтів зі зниженою діалізною здатністю очеревини переводять на ГД. Під час ПАПД пацієнт піддається дії ДЕГФ у кількості від 2 мкг/кг/доба до 20 мкг/кг/доба, розрахованої на підставі вимірної концентрації ДЕГФ в плазмі крові [373].

У світі вивчають ризики після застосування ЛЗ у ПВХ-контейнерах, досліджують заміну ДЕГФ і ПВХ відповідно на безпечніші пластифікатори й інші полімери, а також модифікують уже наявні пакувальні матеріали [253, 342, 378]. Водночас виробники не повинні вводити інші ризики, пов'язані зі змінами матеріалу, наприклад, слабкіше зварювання або збільшення крихкості контейнерів. Поліолефіни є типові полімери, що складаються з одного типу мономерів і не містять пластифікаторів. Найпоширенішими різновидами поліолефінів є поліетилен і поліпропілен. Поліетилен характеризується високою газопроникністю, доброю термостійкістю і високою стійкістю. Однак він впливає на реактивність тромбоцитів, водночас поліпропілен сильно впливає на реактивність тромбоцитів і адгезію тромбоцитів, приводячи до зменшення їх кількості. Заміна звичайних ПВХ-контейнерів для зберігання крові створює технічні проблеми через позитивний вплив молекул ДЕГФ на мембрани еритроцитів [253]. Використання бутирил-три-*n*-гексилцитрату значно збільшує вартість продукції та обмежує використання термічної стерилізації [378].

Проведений огляд доступних літературних джерел також вказує на те, що немає єдиної думки про негативну дію ПВХ на безпеку ЛЗ [76]. Вищенаведені положення свідчать про те, що під час фармацевтичної розробки потрібно вивчати процеси взаємодії ЛЗ із пакувальними матеріалами, будь-які зміни в ЛФ після термічної стерилізації та в процесі зберігання і приймати відповідні рішення. У процесі досліджень потрібно визначити кількість ДЕГФ, яка мігрує в розчин із контейнера після стерилізації і протягом терміну придатності, а також під час проходження розчину через систему для внутрішньовенного введення ЛЗ [80].

Дорослі пацієнти для ПАПД використовують розчини в контейнерах об'ємом 1,5, 2,0, 2,5 або 3,0 л залежно від виробника. Великі контейнери об'ємом від 3 л до 5 л доцільніше використовувати під час АПД. Контейнери наповнюють на 100 мл розчину більше з розрахунку на промивання системи. Для визначення потрібного об'єму ПДР розроблені спеціальні таблиці, за допомогою яких на підставі росту й маси пацієнта можна визначити площу поверхні тіла й потім відповідно об'єм розчину для діалізу [42, 58].

1.3 Спеціальні вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів

Технологічний процес парентеральних ЛЗ є одним із найскладніших у фармацевтичному виробництві, тому що ставлять спеціальні вимоги для зведення до мінімуму ризик забруднення мікроорганізмами, механічними включеннями й пірогенами для забезпечення якості цієї групи ЛЗ за показниками «Стерильність», «Пірогени» або «Бактеріальні ендотоксини» і «Механічні включення» [124, 125]. Особливістю виробництва стерильної продукції є виробництво в чистих зонах. Персонал повинен входити, а матеріали – надходити в ці приміщення через повітряні шлюзи. Чисті зони обслуговують у такий спосіб, щоб вони відповідали стандарту чистоти. У ці зони треба постачати повітря, яке пройшло через фільтри відповідної ефективності [92, 145].

На фармацевтичному виробництві потрібно ретельно дотримуватися методик виготовлення та контролю якості, які були визначені під час фармацевтичної розробки, прописані й пройшли валідацію на лабораторних, дослідно-промислових і промислових серіях. Важливе значення у виробництві стерильних ЛЗ має забезпечення якості й планування експериментів із розробки технології, зокрема вивчення впливу стабілізаторів і термічної стерилізації на хімічну й мікробіологічну стабільність ЛЗ, а також забезпечення якості, кваліфікація, навчання і виробнича дисципліна персоналу, залученого до розробки й виробництва цих ЛЗ [75, 92, 145].

Технологічні операції у виробництві стерильних ЛЗ поділяють на дві категорії: операції, пов'язані з продукцією, яку піддають кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакуванні (контейнері) й операції, які на декількох або всіх стадіях виконують в асептичних умовах. ДФУ окремо виділяє категорію, пов'язану з фільтрацією. Придатність фільтрів попередньо з'ясовують шляхом мікробіологічних випробувань із використанням підхожих мікроорганізмів [86].

Чисті зони для виробництва стерильних ЛЗ класифікують відповідно до характеристик навколишнього середовища. Ці зони повинні проектувати так, щоб забезпечити точно визначений рівень чистоти повітря в «оснащеному стані» й «експлуатованому стані». «Оснащений стан» – це умова, за якої система чистого приміщення підготовлена, виробниче обладнання встановлене й готове до роботи,

але персонал відсутній. «Експлуатований стан» – це умова, за якої система чистого приміщення й обладнання функціонують у встановленому режимі з визначеною кількістю персоналу, який працює в цьому приміщенні [145].

Кожна виробнича операція вимагає відповідного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані для зведення до мінімуму ризику забруднення частками або мікроорганізмами продукції чи оброблюваних матеріалів. Потрібний клас чистоти приміщення залежить від багатьох чинників, зокрема здатності ЛЗ витримувати термічну стерилізацію, складу ЛЗ, діаметру горловини контейнера, швидкості наповнення контейнерів розчином, рівня ризику контамінації частинками й мікроорганізмами тощо [145, 160]. Тому під час фармацевтичної розробки стерильного ЛЗ на етапі розробки технології дослідно-промислових і промислових серій, треба обґрунтувати класи чистоти приміщень для критичних стадій виробництва цього ЛЗ [75].

До приміщень класу А належать локальні зони для виконання таких технологічних операцій із найменшим ризиком забруднення ЛЗ: стерильна фільтрація розчину, змішування в асептичних умовах, наповнення контейнерів і їх герметизація, збірка стерилізуючих фільтрів, вивантаження стерильних закупорювальних засобів тощо. Ламінарний потік повітря в таких приміщеннях повинен мати однорідну швидкість у діапазоні від 0,36 м/с до 0,54 м/с. Приготування й наповнення в асептичних умовах проводять у зоні класу А, для якої навколишнім середовищем є приміщення класу В. Приміщення класів С і D призначені для технологічних операцій, які допускають підвищений ризик забруднення під час виробництва стерильної продукції, яку піддають тепловій стерилізації в контейнерах (приміщення, у яких здійснюють підготовку таро-закупорювальних засобів, приготування й фільтрацію розчинів, наповнення, герметизацію та стерилізацію контейнерів) [75, 145].

Згідно з положеннями Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 підготовку сировини й пакувальних матеріалів і приготування розчинів проводять, принаймні, у навколишньому середовищі класу D для забезпечення достатньо низького рівня ризику забруднення частками й мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та

стерилізації. Мікробне забруднення може становити особливий ризик для продукції, наприклад, яка є поживним середовищем для росту мікроорганізмів, або якщо тривалий час передує термічній стерилізації, або технологічний процес ведуть здебільшого у відкритих ємкостях, тоді приготування треба проводити в навколишньому середовищі класу С. Дозування продукції перед остаточною стерилізацією потрібно проводити в навколишньому середовищі щонайменше класу С. Якщо існує підвищений ризик забруднення напівпродукту з навколишнього середовища, то контейнери наповнюють у зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С, наприклад, якщо дозування відбувається повільно, або контейнери мають широке горло чи є відкритими більше ніж декілька секунд перед герметизацією. Доцільно всі виробничі операції здійснювати в спеціально побудованих приміщеннях, які складаються з модулів різного класу чистоти залежно від технологічних операцій, за якими можна спостерігати ззовні, і некласифікованих приміщень та зон [75, 145].

Операції технологічного процесу ПДР належать до категорії, продукцію якої піддають кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакуванні для мінімізації до нуля ризику отримання невизначених нестерильних контейнерів у серії.

У табл. 1.3 подано класи чистоти залежно від особливостей технологічної стадії та ризику для напівпродукту ЛЗ [145].

Таблиця 1.3 – Класи чистоти виробничих приміщень для забезпечення стерильності ЛЗ

Клас	Приклади операцій для продукції, яку піддають кінцевій стерилізації
А	Фасування продукції, коли ризик майже виключений
В	Приготування розчинів, коли ризик майже виключений. Фасування продукції
Д	Приготування розчинів і підготування компонентів до подальшого фасування
	Приклад операцій для приготування в асептичних умовах
А	Приготування і фасування в асептичних умовах
В	Приготування розчинів, які підлягають фільтрації
Д	Робота з таро-закупорювальними засобами після миття

У виробництві стерильних ЛЗ, щоб уникнути забруднення мікроорганізмами й механічними включеннями, використовують спеціальні способи підготовки вентиляційного повітря виробничих приміщень, технологічного обладнання, персоналу й технологічного одягу. Очищення повітря, яке подають у приміщення А, В і С класів чистоти, повинне бути тріступінчастим. У приміщеннях класу чистоти А створюють горизонтальні або вертикальні ламінарні потоки стерильного повітря у всьому об'ємі приміщень [145].

Стерилізація є однією з найкритичніших стадій виробництва парентеральних, очних і перитонеальних ЛЗ, оскільки ця стадія забезпечує стерильність ЛЗ, а також впливає на утворення продуктів деградації АФІ й загалом на хімічну стабільність ГЛЗ [7, 52, 75, 160, 178]. Усі процеси стерилізації повинні пройти валідацію та відповідати реєстраційному досьє і ліцензії на виробництво. Особливу увагу приділяють, якщо обраний спосіб стерилізації не описано в чинних виданнях фармакопеї або якщо його використовують для продукції, що не є простим водним чи олійним розчином. За можливості, термічна стерилізація має бути способом вибору. Технологічний процес потрібно організувати так, щоб гарантувати, що вся продукція піддана термічній обробці. Біологічні індикатори розглядають як додатковий метод контролю стерилізації. Їх зберігають і використовують відповідно до інструкцій виробника, а їхню якість контролюють методами позитивного контролю. У разі використання біологічних індикаторів треба вжити суворих заходів, які запобігають мікробній контамінації із самих індикаторів [145].

Способи диференціації простерилізованої продукції та продукції, яка пройшла стерилізацію, треба чітко прописати під час розробки технологічного процесу. Будь-яку тару для продукції або первинного пакування потрібно чітко промаркувати із зазначенням назви матеріалу, номера його серії та позначення: простерилізований він чи ні. Автоклавну стрічку, за потреби, можуть використовувати для вказівки того, чи пройшла серія (або частина серії) процес стерилізації, проте вона не дає достовірної інформації, чи серія є стерильна. Протоколи складають для кожного циклу стерилізації. Вони є частиною документації під час видачі дозволу на випуск серії ГЛЗ [3, 145]. Тому на етапі

фармацевтичної розробки треба підібрати режим стерилізації, щоб забезпечити як летальність мікроорганізмів, так і зберегти якість ЛЗ за фізико-хімічними показниками [75, 79, 80].

1.4 Медико-біологічні аспекти перитонеальних діалізних розчинів для лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії

ХХН – наявність ознак ураження нирок тривалістю > 3 місяців, які проявилися структурними або функціональними порушеннями нирок, зі зниженням ШКФ або без неї, і мають одну або більше таких ознак: порушення в аналізах крові або сечі; порушення, виявлені під час візуалізаційних досліджень або при біопсії нирки; ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² протягом > 3 міс, з іншими ознаками пошкодження нирок наведеними вище, або без них [2, 156, 180, 198, 236, 286, 364, 389]. Класифікацію ХХН залежно від ШКФ подано в табл. 1.4 [2, 100, 127, 198, 219, 364].

Таблиця 1.4 – Характеристика стадій ХХН

Стадія	ШКФ	Рекомендації
I	≥90 мл/хв	Діагностика основного захворювання, оцінка швидкості прогресування і застосування підходів для її зменшення
II	< 90 мл/хв ≥ 60 мл/хв	
III	< 60 мл/хв ≥ 30 мл/хв	Діагностика й лікування ускладнень
IV	< 30 мл/хв ≥ 15 мл/хв	Діагностика й лікування ускладнень, підготовка до НЗТ
V	< 15 мл/хв	НЗТ за відсутності протипоказань

Головним принципом цієї класифікації є те, що кожна наступна стадія відображає збільшення важкості ниркової недостатності. Консервативну стадію характеризують падінням ШКФ від 60 мл/хв до 15 мл/хв і великими можливостями консервативного лікування. V стадію ХХН характеризують падінням ШКФ нижче 15 мл/хв, олігурією (об'єм добової сечі менший за 1 л), розвитком і прогресуванням інтоксикації (азотемія), порушенням водно-електролітного обміну й кислотно-лужної рівноваги (гіперкаліємія, гіпернатріємія, гіпермагніємія, гіпокальціємія, метаболічний ацидоз, підвищений вміст внутрішньоклітинної рідини тощо) і кісткового метаболізму, ураженням серцево-судинної системи, шлунково-

кишкового тракту, органів кровотворення (анемія), патологічними змінами всіх видів метаболізму [2, 22, 36, 63, 97, 100, 120, 127, 128, 134, 153, 172, 175, 219, 224, 236]. Деякі джерела подають, що саме пацієнти із ШКФ 60 мл/хв і менше належать до хворих на ХХН [286].

Причиною виникнення гіперкаліємії є зниження екскреції калію у відповідь на знижену реабсорбцію йонів натрію, переважання катаболічних процесів із посиленням вивільненням внутріклітинного калію, ацидоз. Підвищена концентрація водневих йонів у плазмі сприяє проникненню їх всередину клітини з витісненням йонів калію. Розвиток ацидозу суттєво потенціює клінічну симптоматику ХХН (апатія, сонливість) і впливає на ефективність призначених ЛЗ, фармакологія дія більшості з яких розрахована на слабколужне середовище. IV і V стадії ХХН супроводжуються гіперфосфатемією, гіперкаліємією, гіпокальціємією та гіпермагніємією [2, 127, 172].

З 2002 року за ініціативою Національної нефрологічної спілки (NKF K/DOQI) США в сучасній нефрології використовують поняття «хронічної хвороби нирок» і класифікацію стадій ХХН. З 2003 року термін «хронічна хвороба нирок» запропоновано також у дитячій нефрології. З 2005 року, після затвердження 21 з'їздом нефрологів України, діагноз «хронічна хвороба нирок» використовують для всіх вікових груп [100, 156, 225].

Надзвичайно важливим є раннє виявлення ХХН для своєчасного лікування [97]. Показання до НЗТ повинні визначати на підставі аналізу клінічного перебігу ХХН і результатів біохімічного дослідження (кліренс креатиніну і сечовини в плазмі, ШКФ). Діаліз треба призначати до початку розвитку вираженої уремії або неможливості корекції артеріального тиску, водного балансу або погіршення нутритивного статусу пацієнта. Діаліз бажано розпочинати, якщо ШКФ є 6–15 мл/хв [1, 2, 36, 97, 100, 171].

За згоди хворого й відсутності протипоказань, у разі досягнення рівня ШКФ менше ніж 20 мл/хв і рівня креатиніну крові від 0,5 ммоль/л до 0,6 ммоль/л формують судинний доступ (А-V фістула у разі ГД) або готують пацієнта до ПД. Для лікування пацієнтів із ХХН V стадії використовують: стандартний

інтермітуючий ацетатний або гідрокарбонатний ГД; високоефективний інтермітуючий ГД; ГД із високопроникними мембранами й волюметричним контролем; щоденний домашній ГД; різні види хронічного ПД; інтермітуючу гемофільтрацію; гемодіафільтрацію [2, 95, 107, 120, 121]. Проте діалізні методи лікування компенсують лише від 10 % до 20 % функції здорових нирок [121, 195, 198].

ГД (від грец. *hemo* – кров та грец. *dialysis* – розкладання, відділення) – це метод позаниркового очищення крові від речовин із малою і середньою молекулярною масою при гострій та хронічній нирковій недостатності через штучну мембрану із застосуванням апарату «штучна нирка». ГД базується на дифузії, шляхом якої виводяться речовини з молекулярною масою до 1000 [49, 121, 156, 343]. ГД у медичну практику запроваджено в 1964 році [195].

ПД (анат. *peritoneum* – черевна порожнина; грец. *dialysis* – розкладання, відділення) – це метод очищення крові від ендогенних і екзогенних токсинів з одночасною корекцією водно-сольового балансу шляхом дифузії завдяки концентраційному градієнту й фільтрації розчинів через очеревину як природну напівпроникну мембрану під час гострої і хронічної ниркової недостатності [6, 49, 103, 121, 165, 179, 255]. Продукти метаболізму, вода й надлишок електролітів дифундують із крові у діалізат, який замінюють на нові порції діалізного розчину через певні проміжки часу [1, 6, 49, 107, 120, 198, 317, 343]. Глюкоза, вода й електроліти дифундують із розчину в кров [103].

Тривале лікування методом ПД зумовлює різні підходи до розробки складу й технології ПДР. ПДР, які застосовують для лікування хворих на ХХН V стадії, повинні мати якомога меншу кількість ПДГ, максимально наближене значення рН до фізіологічного (7,0–7,4), оптимальну концентрацію буферної основи тощо [103].

У клінічній практиці застосовують низку методик хронічного ПД: ПАПД і різні види АПД, серед яких постійний циклічний перитонеальний діаліз (ПЦПД), інтермітуючий перитонеальний діаліз (ППД), приливний перитонеальний діаліз (ППД) тощо [1, 36, 97, 103, 106, 115, 198, 343, 394]. Показаннями до АПД є неможливість забезпечити кліренс креатиніну і сечовини й адекватну УФ під час

ПАПД [36, 97]. Принциповою відмінністю АПД від ПАПД є більша кількість обмінів діалізату, проведення діалізу машиною та використання більших об'ємів розчинів. Ці чинники дають змогу збільшити перитонеальний кліренс і використовувати ПД для пацієнтів із високими характеристиками очеревинного транспорту, яким потрібні часті обміни, з повністю втраченою залишковою функцією нирок і для пацієнтів, які працюють і не мають можливості проводити ПД протягом дня [1, 106, 165, 198, 343]. АПД було запроваджено в медичну практику в 1980 році [169].

Вибір модальності ПД залежить від особливостей перебігу ХХН: ступеня залишкової функції нирок, гіперкатаболізму, наявності неконтрольованої гіпертензії, гіпотензії, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, а також від результату тесту перитонеальної рівноваги. Цей тест характеризує перитонеальний транспорт і стан очеревини й оцінюється за допомогою співвідношень рівноважних концентрацій глюкози, йонів натрію, сечовини, креатиніну в діалізаті й крові, які характеризують комбіновану дію дифузії та УФ. Молекулярна маса речовин і проникність й ефективна площа поверхні очеревини, склад і об'єм ПДР впливають на ці рівноважні концентрації [36, 103]. У зв'язку з цим тест перитонеальної рівноваги має важливе значення для вибору складу ПДР, методу й режиму ПД, а також подає інформацію про тип перитонеального транспорту (високий, середньовисокий, середньонизький та низький), що властивий конкретному пацієнтові [1, 36, 106, 343].

Залежно від способу заливання ПДР в очеревинну порожнину (ручний чи за допомогою апарат-циклера), кількості заливок протягом доби й тижня розрізняють декілька різновидностей хронічного ПД [1, 97, 106].

ПАПД використовують у разі достатньої залишкової функції нирок, позитивного результату тесту перитонеальної рівноваги й задовільної дифузійної здатності очеревини. Частіше використовують дорослі пацієнти. ПАПД проводять за постійної наявності ПДР в очеревинній порожнині. Протягом дня проводять від 3 до 5 замінів 2 л діалізату, а на нічний час він залишається в очеревинній порожнині. Нічний цикл зазвичай складає від 8 год до 10 год [1, 106]. Вливання нової порції

ПДР й дренування діалізату проводять вручну під дією сили тяжіння. Заміна діалізату на свіжий ПДР займає 10–20 хв. Для ПАПД встановлюють хронічний перитонеальний катетер Тенкхоффа, який з'єднують за допомогою прямої або У-подібної з'єднуючої лінії. Катетер встановлюють до початку проведення ПД за 2-6 тижнів [106, 316]. Ризик неефективності ПАПД високий за відсутності залишкової функції нирок, гіперкатаболізму, зниженої дифузійної здатності очеревини [1, 106, 198, 343, 394].

ПЦПД було запроваджено в медичну практику J. Diaz-Buzo у 1981 році. [394]. Ця різновидність ПД ефективна за наявності залишкової функції нирок і позитивного результату тесту перитонеальної рівноваги. ПЦПД проводять під час сну за допомогою апарата-циклера, часто застосовується в дітей і домашніх умовах. Протягом дня діалізат перебуває в очеревинній порожнині, а пацієнт вільний від діалізної системи [1]. Проте на ніч пацієнт з'єднує катетер Тенкхоффа з апаратом-циклером і встановлює режим роботи. За 8-9 год сну циклер автоматично обмінює діалізат 3-5 разів, а вранці заливає свіжий ПДР із високою концентрацією глюкози. Кількість циклів може коливатися від 3 до 10, об'єм діалізату, що залишається в очеревинній порожнині, становить 1,5–3,0 л, а загальний об'єм використовуваного ПДР коливається від 8 л до 20 л і в середньому складає від 10 л до 14 л на добу. Апарат підігріває розчин, вливає його певними порціями в очеревинну порожнину, витримує експозицію, видаляє діалізат, вимірює його об'єм і за різницею визначає чисту УФ. У процесі лікування здійснюють моніторинг тиску й балансу рідини. Оскільки об'єм ПДР можна визначити наперед, тому до трубчатої лінії приєднують декілька контейнерів об'ємом 3 л чи більше для лікування безперервно протягом усієї ночі. Зранку пацієнт, залишивши в очеревинній порожнині останню порцію розчину (від 1,5 л до 2 л), від'єднує систему й веде активний спосіб життя. *Інтенсивний ПЦПД* вимагає додаткову заміну розчину вдень [1, 82, 394].

ПД був історично першим різновидом ПД, який зазвичай проводять по 10 год 4 рази в тиждень. ПД показаний за поганої переносимості програмного ГД, неможливості проведення або низької ефективності ПАПД (важкість стану, відсутність належних домашніх умов). Під час ПД на апараті-циклері

використовують стандартні розчини для ПАПД у контейнерах місткістю від 3 л до 5 л. Для ПД в інтенсивному режимі апарат забезпечений блоком зворотного осмосу для приготування великих об'ємів ПДР різного складу (безкалієвого, низьконатрієвого, низькокальцієвого і т.д.). Упродовж 10 год сеансу ПД автоматично відбувається 20 замінів діалізату, що забезпечує вищий кліренс сечовини й креатиніну порівняно з ПАПД. Між сеансами ПДР в очеревинній порожнині не залишається [1].

Різновидом ПД є *нічний інтермітуючий перитонеальний діаліз (НПД)*, який проводять протягом 10 год за ніч, 7 ночей в тиждень. Упродовж ночі проходить від 5 до 8 або і більше обмінів ПДР по 2 л за кожний обмін. Для проведення НПД використовують апарат-циклер для ПЦПД. При НПД пацієнт зливає діалізат після закінчення циклу й очеревинна порожнина залишається «сухою» протягом дня. Кліренси під час НПД нижчі порівняно з ПЦПД через відсутність тривалої денної затримки [1].

ППД є найфізіологічнішим методом АПД. Як порівняти з ПАПД і ПЦПД, *ППД* забезпечує високу швидкість заміни діалізату, краще змішування ПДР, постійний контакт розчину з очеревиною, вищий кліренс розчинених речовин і інтенсивніше видалення рідини, креатиніну, сечовини, середніх молекул, ефективнішу корекцію артеріальної гіпертонії. Показаний при недостатній ефективності ПАПД і ПЦПД. ПД проводять у режимі НПД за допомогою апарата-циклера, що вимірює об'єм видаленої рідини. На першому етапі максимально можливий об'єм ПДР вводять в очеревинну порожнину, за якого відсутній дискомфорт (близько 3 л). Під час подальших циклів обмінюють не весь діалізат, а лише його половину (близько 1,5 л). Цикли обміну дуже короткі (менше як 20 хв), що дозволяє за 8–10 год нічного часу замінити від 26 л до 30 л діалізату. Днем очеревинну порожнину можна заповнити діалізатом або дрениувати й залишити сухою. ПД дорожчий, ніж ПАПД і ПЦПД, унаслідок більшої витрати ПДР. Ця різновидність ПД виставляє підвищені вимоги до пропускної спроможності перитонеального катетера: до 30 л ПДР за 8–10 год [1].

У табл. 1.5 подано тижневі витрати ПДР залежно від методики ПД [1, 115].

Таблиця 1.5 – Характеристика основних методик хронічного ПД

Показник	Методика				
	ПАПД	ПЩПД	ПД	НПД	ППД
Кількість обмінів діалізного розчину протягом доби	кожні 4–8 год (3–5 обмінів ПДР протягом дня); уночі діалізат є в очеревинній порожнині	кожні 2–4 год вночі (3–5 обмінів ПДР), кожні 12 год протягом доби	кожні 0,5 год протягом 10 год (20 обмінів) 4 рази в тиждень	5–8 обмінів по 2 л ПДР на обмін вночі	24–30
Тривалість	Постійно	постійно	по 10 год 4 рази в тиждень	по 10 год 7 разів в тиждень	8–10 год уночі
Витрата діалізного розчину (л/доба)	8	8–20, у середньому 10–14	40	14	28
Витрата діалізного розчину (л/тиждень)	56	70	160	98	196
Кліренс сечовини (л/тиждень)	57	57	60	–	–
Кліренс креатиніну (л/тиждень)	40–50	40–50	50	–	–
Тижневий Kt/V_{urea}	1,3–1,7	1,3–1,7	1,7–2,2	–	–

Адекватність діалізу оцінюють за цільовим показником ефективності діалісної прескрипції, який визначається відсутністю симптомів уремії, нутриційним статусом, прийнятною якістю життя, збереженою залишковою функцією нирок, біохімічними маркерами крові (сечовина, креатинін, альбумін), Kt/V і кліренсом креатиніну. Рекомендовано, щоб показник адекватності ПД (Kt/V_{urea}) був не меншим ніж 1,7, хоча збільшення тижневого Kt/V_{urea} з 1,7 до 2,0 не пов'язують зі зниженням летальності. Однак у пацієнтів з Kt/V_{urea} меншим, ніж 1,7 спостерігається більше клінічних проблем і більший відсоток із них потребував призначення еритропестину [1, 106].

Як свідчать дані табл. 1.5, залежно від модальності ПД в організм пацієнта інтраперитонеально вводиться від 8 л до 40 л розчину за добу (від 56 л до 196 л на тиждень) [42, 80], що ставить певні вимоги до складу і якості ПДР, технологічного процесу й загалом виробництва ПДР (значення рН розчину, регламентація вмісту 5-ГМФ і його попередників, як продуктів розкладу глюкози, вміст алюмінію в ПДР і воді для ін'єкцій для їх виробництва, низький вміст бактеріальних ендотоксинів у ПДР тощо).

1.5 Біосумісність перитонеальних діалізних розчинів з очеревиною

Уремія супроводжується структурними й функціональними змінами очеревини, які підсилюються недостатньо фізіологічними розчинами для ПД і перитонітами [185, 310, 340]. Серед структурних і функціональних змін очеревини є епітеліально-мезенхімальне перетворення, апоптоз і втрата життєздатності мезотеліальних клітин та пошкодження захисних властивостей очеревини, що в кінцевому підсумку призводить до втрати очеревиною мезотеліальних клітин, перитонеального фіброзу, васкуляризації, капсульованого перитонеального склерозу й відповідно до зменшення ефективності ПД [53, 244, 317, 327, 406].

Для ПД використовують найчастіше глюкозолактатні розчини [106, 107]. Через тривалий контакт з нефізіологічними ПДР і пошкодження очеревини при перитонітах виникає її функціональна недостатність, основним проявом якої є зниження УФ та здатності чинити локальну протибактеріальну дію, що підвищує ризик виникнення перитоніту [40, 106, 109]. Принципові патофізіологічні механізми пов'язані зі стресом, зокрема оксидативним і метаболічним, запаленням, апоптозом клітин і їхніми наслідками [106, 190, 208, 226, 290, 312, 317, 371]. Останнім часом значну увагу зосереджено на ролі вільнорадикальних процесів у тканинах при різних захворюваннях, пов'язаних із запальними процесами, радіацією, серцево-судинною і бронхо-легеневою патологією, неврологічними й психічними порушеннями зі сторони центральної нервової системи тощо. З процесами вільнорадикального окиснення пов'язують старіння організму й розвиток важких захворювань старечого віку, зокрема атеросклероз і нейродегенеративні порушення. Стан оксидативного стресу, на фоні якого проходить багато захворювань, супроводжується різкою інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, виснаженням та дисбалансом ферментативних і неферментативних компонентів антиоксидантного захисту, трансдиференціацією мезотеліальних клітин у перитонеальні фібробласти, пошкодженням мембран лізосом, апоптозом клітин [96, 190, 290, 312, 323, 388].

Дослідження останніх років підтвердили, що мезотелій, найбільш структурно диференційований і вразливий шар очеревини, реагує на контакт із ПДР уже в перші декілька діб після початку ПД [106]. У клітинах мезотелію прискорюються процеси обміну й регенерації, підсилюються процеси пероксидного окиснення та

проліферації, підвищується активність мітохондрій і інших цитоплазматичних органел у відповідь на вплив ПДР. Постійний контакт із гіперосмолярним ПДР призводить до підвищення активності йонних насосів на поверхні мезотеліальних клітин, Na/K-АТФази, алкалінфосфатази, а також цитоплазматичних цитохромоксидази й глюкозо-6-фосфатази. Високий осмотичний градієнт впливає на ауторегуляцію високоспеціалізованих протеїнів, які забезпечують трансцелюлярний транспорт води; кількість цих протеїнів із часом зменшується. Порушення метаболізму й процесів проліферації в мезотеліальних клітинах призводить до їхньої дегенерації, апоптозу й некрозу. Мезотелій починає відділятися від базальної мембрани, яка подвоюється; у зоні міжклітинних контактів з'являються проміжки, які з часом заповнюються шаром фібрину [4, 312, 390].

Склерозуюча хвороба очеревини розвивається на 4-5 році лікування ПД і пов'язана з частими рецидивами перитоніту бактеріального походження (склерозуючий перитоніт) й порушенням біосумісності ПДР з очервиною [4, 293]. Уже після 1-2 років проведення ПД розвивається ранній неоангінез і фіброз у субмезотеліальній зоні. Клінічні дослідження демонструють, що структурні зміни корелюють зі змінами в транспортній функції очеревини й прогресивною недостатністю УФ [4, 40, 200, 212, 218, 280, 315, 327]. Залишається нез'ясованим питання чи нейтральні ПДР із пониженим вмістом ПДГ зменшують ймовірність виникнення склерозуючої хвороби очеревини [280]. Швидкість перитоніту коливається в межах від 0,06 до 1,66 епізода на один пацієнто-рік [218].

Багато досліджень вказує на те, що пошкодження очеревини, спричинені ПД, пов'язують із ПДГ. Унаслідок термічної стерилізації ПДР утворюються сполуки з певними хімічними й біологічними властивостями. Основну групу ПДГ складають монокарбонільні й α,β -дикарбонільні сполуки (глюкозон, 3-деоксигалактозон (3-ДГал), 3-деоксиглюкозон (3-ДГ), 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен (3,4-ДГЕ), низькомолекулярні альдегіди (метаналь (від 6 мкмоль/л до 15 мкмоль/л), ацеталь (від 120 мкмоль/л до 420 мкмоль/л), гліоксаль (від 3 мкмоль/л до 14 мкмоль/л), метилгліоксаль (від 2 мкмоль/л до 23 мкмоль/л), фурфурол і його похідні (5-ГМФ)), низькомолекулярні органічні кислоти (мурашина, левулінова, ацетакрилова, 5-гідроксиметилфуранкарбонова, фуран-2,5-дикарбонова), а також інші

ідентифіковані й неідентифіковані сполуки [51, 52, 184, 190, 199, 208, 229, 231, 233, 237-240, 255, 257, 258, 315, 322, 324–326, 339, 379, 387, 393, 396, 397, 402, 412]. Сумарний вміст ПДГ є у межах від 1 мілімоль/л до 2 мілімоль/л. Їхню біологічну роль у ПДР було продемонстровано в 1989 році на фібробластах [339].

3-ДГ, 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ утворюються внаслідок поступової дегідратації глюкози. Вважають, що 3,4-ДГЕ є проміжною сполукою в реакції дегідратації 3-ДГ до 5-ГМФ, а останній є продуктом незворотного відщеплення води від молекули 3,4-ДГЕ [52, 237, 240, 255, 304, 315, 326]. Виявлено позитивні кореляції між концентрацією 5-ГМФ і значенням рН нижче ніж 4, високими температурами стерилізації (вище 110 °С) і часом стерилізації (30 хв) [397].

Вважають, що ПДГ є найвиразнішим чинником біонесумісності, водночас 3,4-ДГЕ як найбільш цитотоксичний. ПДГ володіють цитотоксичністю, впливають на функції очеревини, зокрема захисні властивості, і можуть сприяти перитоніту [43, 184, 208, 233, 237, 315, 315, 401].

У дослідженнях з 50 % розчином глюкози 3,4-ДГЕ, 3-ДГ і 5-ГМФ найменше утворювалися за величини рН розчину від 2,0 до 2,6 [237, 239]. Під час зниження величини рН розчину від 6,0 до 3,0 спостерігали різке зменшення концентрації 3,4-ДГЕ і водночас незначне зменшення – 5-ГМФ. Під час зменшення рН розчину від 2,0 до 1,0 простежували різке зростання вмісту 5-ГМФ і дуже незначне зменшення – 3,4-ДГЕ та 3-ДГ [239].

3,4-ДГЕ за підвищених температур дуже легко утворюється із загальної сукупності його попередників (наймовірніше, 3-ДГ і енол 3-деоксиальдозо-2-ену) і дуже повільно перетворюється за зменшення температури до менш токсичних сполук: 3-ДГ і 5-ГМФ [52, 237, 240, 315, 339, 414]. У 1994 році було продемонстровано токсичні й імуносупресивні властивості 3,4-ДГЕ. Т. Linden і співавт. підтвердили цитотоксичну дію 3,4-ДГЕ *in vitro* на клітини фібробластів мишей лінії L-929. Вони заявили, що ця речовина є головною причиною біонесумісності ПДР з очеревиною [315].

Тому здебільшого вивчення ступеня розкладу глюкози в розчинах для ПД вчені поєднують із лабораторними дослідженнями *in vitro* і *ex vivo* й клінічними випробуваннями щодо вивчення впливу ПДР на очеревину. Біологічними об'єктами

досліджень є клітини очеревини, лейкоцити й фібробласти мишей L-929 [208, 211, 231, 237, 238, 244, 299, 303, 315, 380, 401].

Для вивчення біосумісності ПДР визначають ступінь цитотоксичності розроблених розчинів, їхній вплив на життєздатність різних клітин і вивільнення певних маркерів мезотеліальними клітинами. Життєздатність клітин вивчають декількома методиками: тести визначення швидкості метаболізму МТТ і поглинання клітинами НЧ, методика визначення внутріклітинного аденозинтрифосфату, а також за здатністю стимульованого вивільнення інтерлейкіну-6 або інтерлейкіну-8 під дією інтерлейкіну-1 β тощо [53, 238, 244, 380]. Одні автори використовують мезотеліальні клітини, які отримують із діалізатів від кількох пацієнтів [211, 237, 244, 367]. Інші автори одержують ці клітини від неуремічних пацієнтів, яким проводять абдомінальні операції [380]. Діалізати центрифугують за низьких температур, промивають осаджені клітини фосфатним буферним розчином і піддають пасажам. Для експериментів використовують клітини від першого до третього пасажу [244].

Під час розробки й медичного застосування ПДР вивчають їхню біосумісність за морфологічними властивостями перитонеальних мезотеліальних клітин, визначенням таких маркерів у діалізаті, як раковий антиген 125, фактор росту судинного ендотелію, цитокіни й хемокіни (трансформуючий фактор росту β , інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 тощо), глутатіон, ліпідна пероксидаза, каспаза, білок p53, miRNA, фібронектин, колаген I, проколаген I, проколаген I C-термінальний пептид, альфа-фактор некрозу пухлин, за вивченням життєздатності клітин *in vitro* й *ex vivo*, результатами епідеміологічних клінічних досліджень і кількістю клітин у діалізатах тощо [4, 53, 77, 185, 186, 190, 196, 208, 211, 216, 244, 256, 293, 294, 303, 312, 327, 334, 340, 341, 352, 390, 402].

Біохімічні маркери використовують для неінвазивної оцінки стану очеревини [211, 293]. Раковий антиген 125 є глікопротеїн із молекулярною масою понад 200000, який розглядають маркером біомаси перитонеальних мезотеліальних клітин [196, 293, 339, 390]. Зменшені концентрації цього маркера в діалізаті пов'язують із втратою маси мезотеліальних клітин і розглядають маркерами ранньої діагностики перитонеального склерозу [4, 196, 211, 294, 327, 341, 352, 390, 402]. Хемокіни,

цитокіни, фактори росту й кількість клітин у діалізаті розглядають як маркери перитонеального запалення та ремоделювання тканин [196, 293, 294, 327], прозапальні маркери – предвісником негативних наслідків для пацієнта [217]. Фактор росту судинного ендотелію утворюється в мезотеліальних клітинах. Цей фактор є мітогеном для ендотеліальних клітин, регулятором нормального й абнормального ангиогенезу, а також спричиняє судинну гіперпроницність шляхом прямої дії на ендотеліальні клітини [129, 312, 334]. Трансформуючий фактор росту $\beta 1$ очеревини є багатофункціональним цитокином і відіграє головну роль у фіброгенезі [129, 196, 334]. Гіалуронан розглядають як маркер фіброзу, інтерлейкін-6 – маркер запального стану очеревини і вищої швидкості перитонеального транспорту, продукти деградації фібрину й фібриногену – маркерами збільшеного фібринолізу й хронічного запалення в очеревині [293]. Вміст інтерлейкіну-6 збільшується під час гострого запалення в очеревині й зі збільшенням тривалості лікування в хронічних пацієнтів, які перебувають на ПД [4, 196, 217, 293, 327, 340]. Припускають, що зменшений вміст інтерлейкіну-6 і гіалуронану в діалізатах сумісніших ПДР (нейтральне значення рН, зменшений вміст ПДГ) зумовлений зменшенням інтраперитонеального запалення [339]. Проте потрібні подальші дослідження з визначення ролі інтраперитонеального інтерлейкіну-6, взаємозв'язку цитокінів із фенотипом перитонеальних клітин і діагностикою склерозу очеревини [327]. Перитоніти супроводжуються зростанням в діалізаті концентрації інтерлейкіну-6, що має прозапальні й протизапальні властивості [185, 196, 327].

Біосумісніші ПДР сприяють збереженню функцій очеревини, залишкової функції нирок, зменшують частоту епітеліально-мезенхіальних перетворень перитонеальних мезотеліальних клітин, швидкість апоптозу клітин і виникнення перитоніту, характеризуються вищою концентрацією ракового антигена 125 у діалізаті, активацією перитонеальних мезотеліальних клітин [4, 77, 340, 341, 355, 386, 390]. Вища життєздатність клітин асоціюється з меншою концентрацією в діалізатах інтерлейкіну-6 [293] або інтерлейкіну-8 [244], фактора росту судинного ендотелію, продуктів підвищеного глікозилювання [294], вищою концентрацією інтерлейкіну-6 після стимульованого вивільнення, ракового антигена 125, Е-кадгерину, більшою здатністю мезотеліальних клітин підтримувати епітеліальний

фенотип [244], меншим вмістом лактатдегідрогенази [4, 186, 211, 244, 293, 294, 340, 341, 355, 390]. Однак, не було виявлено різниці в рівнях інтерлейкіну-6 у плазмі під час використання традиційних і біосумісніших ПДР [217]. Крім цього, ікодекстринові розчини підвищують вміст інтерлейкіну-6 [256].

Маркерами епітеліально-мезенхімального перетворення є гладко-м'язовий актин (α -smooth muscle actin), E-кадхерин, фібронектин, колаген I та інші біологічно активні сполуки [244, 406]. За наявності глюкози й ПДГ вміст першого маркера збільшується, а другого – зменшується [406]. Інгібітор-1 активатора плазміногена (PAI-1) і тканинний тип активатора плазміногену (t-PA) беруть участь у фіброгенезі різних органів. Людські мезотеліальні клітини можуть синтезувати PAI-1 і t-PA після стимуляції глюкозою. Глюкозовмісні ПДР спричиняють надутворення PAI-1 і t-PA шляхом активізації позаклітинної сигнал-регулюючої кінази 1/3. Ікодекстринові розчини менше стимулюють утворення зазначених маркерів [291].

Поліпшення біосумісності ПДР відображається через зміни вмісту деяких маркерів у мезотеліальних клітинах. Нутриніл спричиняє менше наростання вмісту *in vitro* ракового антигена 125 і лактатдегідрогенази, ніж Діаніл із вмістом глюкози 4,25 %. Підвищений вміст лактатдегідрогенази пов'язують із пошкодженням очеревини. Тому тайванські вчені вважають, що за показником «вміст ракового антигена 125 і лактатдегідрогенази» Нутриніл біосумісніший, ніж стандартні глюкозовмісні ПДР [211]. Хоча більшість досліджень демонструє, що вміст ракового антигена 125 пов'язують із вищою біосумісністю ПДР: чим вища його концентрація у діалізаті, тим більша маса мезотеліальних клітин і відповідно тим вища біосумісність ПДР [4, 186, 293, 294, 340, 341, 352, 355, 390]. Тому питання використання ракового антигена 125 як маркера маси мезотеліальних клітин і цілісності очеревини все ж залишається недостатньо вивченим [352].

Лабораторні дослідження *in vivo* демонструють, що активні форми кисню генеровані стандартними ПДР, великою мірою, спричиняють перитонеальний фіброз і гіперпроникистість очеревини. Додавання до стандартних ПДР ацетилцистеїну як антиоксиданту й лозартану як блокатора рецепторів ангіотензину краще зберігає структурну й функціональну цілісність очеревини, зокрема, зменшує концентрацію в діалізаті ангіотензину, фактора росту судинного ендотелію,

ліпідного пероксиду й трансформуючого фактора росту $\beta 1$ [334]. ПДР з низьким вмістом ПДГ (Фізіоніл, вміст глюкози 4,25 %, рН 7,0–7,4) ефективно послаблює перитонеальні васкуляризацію та фіброз порівняно зі стандартним ПДР в умовах вивчення впливу ПДГ на очеревину щурів (Діаніл, вміст глюкози 4,25 %, рН розчину 5,2 доведено до значення 7,0) [297].

Distler L. і співавт. (2014) для всебічної оцінки ризиків досліджували вплив таких α -дикарбонільних сполук як гліюксаль, метилгліюксаль, 3-ДГ, 3-ДГал, 3,4-ДГЕ і глюкозону в концентраціях, близьких до їхніх концентрацій у розчинах для ПД, на ензиматичну активність рибонуклеази А і виживання клітин. Життєздатність фібробластів мишей лінії NIH 3T3 за наявності традиційного промислово-виробленого розчину з вмістом глюкози 4,25 % після першої доби становила близько 140 % проти життєздатності в нульовій точці, а після 2 діб інкубації життєздатність уже становила 27 %. Distler і співавт. пояснюють цей факт впливом ПДГ. З іншого боку, після 4 діб інкубації життєздатність фібробластів зменшилася до 70 % за наявності ПДР аналогічного складу, виготовленого в лабораторних умовах із використанням стерильної фільтрації (ПДГ відсутні). Це явище автори пояснюють негативною дією натрію лактату й високої осмолярності на життєздатність клітин [77]. У експериментах було також показано, що після 5 днів інкубації глюкозон, 3,4-ДГЕ, 3-ДГал і 3-ДГ сильно пригнічують активність рибонуклеази (відповідно 58, 62, 66 і 76 % залишкової активності) і зменшують життєздатність клітин. Після 2 днів інкубації 3,4-ДГЕ на 86 % пригнічує життєздатність клітин, після 4 днів 3-ДГал – на 87 %, 3-ДГ – на 76 %, а гліюксаль і метилгліюксаль – на 43 % [233]. Отже, ці дослідження дозволяють дійти висновку, що сам компонентний склад ПДР уже є причиною його біонесумісності.

Під час порівняльного вивчення впливу концентрації глюкози, ПДГ і типу стерилізації на життєздатність людських мезотеліальних клітин було виявлено, що після інкубації цих клітин у термічно стерилізованих розчинах спостерігається суттєве пригнічення їхньої життєздатності. Спостерігли вплив також часу експозиції та концентрації глюкози 1,5 % і 4,25 %. Ступінь пригнічення залежить від концентрації глюкози: чим вища концентрація глюкози, тим більша концентрація ПДГ і відповідно вищий ступінь пригнічення життєздатності мезотеліальних клітин

як у розчинах, які піддавали стерилізуючій фільтрації, так і термічній стерилізації. Водночас інкубація мезотеліальних клітин у розчинах із концентрацією глюкози 1,5 % і 4,25 %, стерилізованих фільтрацією, не призводить до пригнічення їхньої життєздатності під час експозиції протягом 1 год. За тривалішої експозиції (4 год) спостерігали пригнічення життєздатності клітин. Причому не було різниці між життєздатністю клітин, які піддавали експозиції в розчинах з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 %, стерилізованих фільтрацією (близько 50 %), що певною мірою знову підтверджує припущення про біонесумісність самого складу ПДР з клітинами незалежно від концентрації глюкози й наявності ПДГ. Життєздатність клітин визначали за допомогою тесту з МТТ [403]. Це припущення підтверджують дослідження, подані в публікації [404]: кількісний вміст інтерлейкіну-6 після стимульованого вивільнення був зменшений проти контролю навіть під час перебування перитонеальних мезотеліальних клітин у розчинах, які піддавали стерилізуючій фільтрації. Додавання суміші ПДГ суттєво не зменшувало вивільнення інтерлейкіну-6 [404].

Як зазначає Андрусев А. М. (2005), низький рівень рН і гіперосмолярність стандартних ПДР виражено порушують функції перитонеальних макрофагів і мезотеліальних клітин [4]. Високий вміст глюкози в ПДР негативно впливає на продукцію перитонеальними лейкоцитами деяких протизапальних факторів. ПДГ швидко абсорбуються в системний кровотік із ПДР, реагують з тканинами організму, погіршують функцію лейкоцитів і залишкову функцію нирок, активність гліюксалазо-глютатіонової системи мезотеліальних клітин, яка бере участь в ефективній елімінації ПДГ (метилгліюксаль, гліюксаль і 3-ДГ), викликають деструктуризацію та дисфункцію мезотелію, утворення КПП, які в свою чергу прискорюють розвиток атеросклерозу й амілоїдозу [4, 208, 239, 240, 287, 303, 339, 387]. ПДГ легко змінюють будову протеїнів очеревини і, отже, погіршують їхні біологічні функції [4, 240].

Низка авторів зазначає, що 3,4-ДГЕ викликає каспазозалежний апоптоз мезотеліальних клітин, нейтрофілів і монуклеарних клітин периферичної крові, епітеліальних ниркових клітин із дозо- та часозалежним ефектом через активацію каспази-9 і каспази-3, сприяє погіршенню перитонеального протибактерійного

захисту [208, 289, 339, 367]. ПДР і 3,4-ДГЕ спричиняють міграцію проаптогенного протеїну Вах з цитозолу у мітохондрії, його наступну олігомеризацію та пермеабілізацію мембрани мітохондрій, вивільнення цитохрому c з мітохондрій в цитозоль із наступною активацією каспази-3, каспази-9, каспази-8 і Від протеолізу, а також збільшеним синтезом p53 [190, 289, 290, 339, 367]. Реактивні форми кисню, утворення яких стимульоване ПДГ, глюкозою або ПДР, цитокінами, факторами росту, Вах [185, 290, 334, 339], активують каспазу-9, каспазу-3, каспазу-8 [290, 339], беруть участь в епітеліально-мезенхімальній трансдиференціації мезотеліальних клітин [376]. Активація каспаз спричиняє деградацію внутріклітинних білків [339]. Цитотоксичність 3,4-ДГЕ корелює з його концентрацією в розчині. Такий вплив можна пояснити імуносупресивними властивостями 3,4-ДГЕ в концентраціях нижче 0,7 мкмоль/л, які погіршують протибактерійний захист очеревини *in vivo* [238]. 3,4-ДГЕ також може спричинити діабетичну нефропатію і зменшувати протибактерійний захист під час діабету [339].

Важливим чинником цитотоксичності 3,4-ДГЕ в концентрації 10 мкмоль/л є суттєве зменшення вмісту клітинного глутатіону – маркера антиоксидантного потенціалу клітин, а в концентрації 35 мкмоль/л 3,4-ДГЕ пригнічує ріст мезотеліальних клітин на 50 %. Аналітичні дослідження підтвердили утворення комплексу 3,4-ДГЕ з глутатіоном. З огляду на сильну цитотоксичність 3,4-ДГЕ Т. Yamamoto і співавт. рекомендують звести вміст цієї сполуки в ПДР до мінімуму [408].

Високі концентрації лактат-йонів змінюють функції клітин, збільшують швидкість інфікування й пошкодження очеревини. Формальдегід і 3,4-ДГЕ сповільнюють ремезотелізацію. Пригнічення ремезотелізації характеризують дозозалежним ефектом. Глюкоза в концентрації від 5 ммоль/л до 80 ммоль/л суттєво не впливає на ремезотелізацію [51, 329]. Гліоксаль, 1,3-дикарбоніл і 5-ГМФ також здатні пригнічувати репаративну здатність мезотелію. Деструктуризація мезотелію очеревини посилюється під впливом інших ПДГ: 3-ацетилакрилової кислоти, ацетальдегіду, гліоксалу, 1,3-дикарбонілу, 5-ГМФ [4].

У табл. 1.6 наведено коротку характеристику біологічної дії та деякі фізико-хімічні показники окремих ПДГ.

Таблиця 1.6 – Характеристика біологічної дії та деякі фізико-хімічні показники окремих ПДГ

Назва ПДГ	Біологічна дія	Концентрація в ПДР згідно з літературними джерелами	Інші характеристики
1	2	3	4
Ацетальдегід	–	(84 ± 7) мкмоль/л після стерилізації, (93 ± 3) мкмоль/л на 8 добі і (83 ± 2) мкмоль/л на 30 добі протягом зберігання за температури 25 °С і (86 ± 1) мкмоль/л на 8 добі і (106 ± 3) мкмоль/л на 40 добі протягом зберігання за температури 40 °С (розчин із вмістом глюкози 1,5 %) [237]; від 400 до 418 мкмоль/л (традиційний розчин із вмістом глюкози 4 %), від 5,2 мкмоль/л до 6,7 мкмоль/л (трикамерний розчин із вмістом глюкози 3,9 %) [401]	Детектують у лактат- і малатоглюкозовмісних розчинах. Вміст ацетальдегіду значно зростає, якщо рН розчину збільшується від 5,0 до 6,0 у глюкозолактатних розчинах [414].
3-ДГ	Швидко абсорбується з очеревинної порожнини, збільшуючи вміст карбонільних сполук в організмі, КПП у плазмі [240, 387]; впливає на пригнічення росту мезотеліальних клітин і зменшення вмісту Е-кадхерину протеїну [51]	Від 175 мкмоль/л до 213 мкмоль/л у традиційних і від 10 мкмоль/л до 178 мкмоль/л у новіших ПДР [239]; 281 мкмоль/л [240]; 324 мкмоль/л і 42 мкмоль у традиційному і біосумісному ПДР [413]; 235 мкмоль/л [233]; (230 ± 6) мкмоль/л після стерилізації, (273 ± 2) мкмоль/л на 8 добі і (307 ± 2) мкмоль/л на 30 добі протягом зберігання за температури 25 °С, (286 ± 3) мкмоль/л на 8 добі і (265 ± 12) мкмоль/л на 30 добі протягом зберігання за температури 40 °С (традиційний розчин із вмістом глюкози 1,5 %) [237]; від 275 мкмоль/л до 278 мкмоль/л (традиційний розчин із вмістом глюкози 4 %), від 37 мкмоль/л до 46 мкмоль/л (трикамерний розчин із вмістом глюкози 3,9 %) [401].	Концентрація 3-ДГ в двокамерних контейнерах у глюкозовмісній камері зростала в 6 разів при збільшенні рН від 3,0 до 5,0 [414]. Мінімальний вміст спостерігали при рН від 2,0 до 3,0 [239, 414]; концентрація несуттєво зменшувалася в процесі зниження рН до 0,8 [239].
3-ДГал	–	Від 55,8 мкмоль/л до 136,9 мкмоль/л в однокамерних контейнерах і від 2,5 мкмоль/л до 12,4 мкмоль/л у двокамерних контейнерах [324]; 100 мкмоль/л [233]	Утворюється з 3-ДГ через 3,4-ДГЕ [324]

Продовження таблиці 1.6

1	2	3	4
3,4-ДГЕ	Впливає на проліферативну активність мезотеліальних клітин, уповільнює ремезотелізацію очеревини [329], викликає каспазозалежний апоптоз мезотеліальних клітин [367], нейтрофілів [208], ниркових клітин [289], монуклеарних клітин периферичної крові, може викликати діабетичну нефропатію, погіршувати перитонеальний протибактерійний захист під час діабету, зменшує вміст клітинного глутатіону, збільшує активність каспази 3 [51, 208, 289, 367].	Від 9 мкмоль/л до 22 мкмоль/л у традиційних ПДР; від 0,3 мкмоль/л до 0,7 мкмоль/л у двокамерних ПДР [315]; від 13 мкмоль/л до 19 мкмоль/л у традиційних і від 0,2 мкмоль/л до 11 мкмоль/л у новіших ПДР [239]; у традиційних ПДР концентрація зростала від 14 мкмоль/л до 49 мкмоль/л протягом 1 доби за температури 60 °С [238]; відразу після стерилізації (125 ± 4) мкмоль/л, (64 ± 3) мкмоль/л і (25 ± 1) мкмоль/л у процесі зберігання за температури 25 °С протягом 8 і 30 днів відповідно й (39 ± 2) мкмоль/л і (32 ± 2) мкмоль/л протягом зберігання за температури 40°С [237]; 43 мкмоль/л у ПДР [240]; 18 мкмоль/л [233]; у концентрації від 25 мкмоль/л до 50 мкмоль/л викликає каспазо-залежний апоптоз епітеліальних ниркових клітин [289]	За хімічною будовою є кон'югований ациклічний дієн з орієнтацією «транс» [167]
Формальдегід	Сповільнює ремезотелізацію перитонеальної мембрани [329], зменшує вміст Е-кадхерину [51], активізує каспазу 9, р53 [190], сприяє апоптозу мезотеліальних клітин [367]	4 мкмоль/л після стерилізації та на 8 і 30 доби протягом зберігання при 25 °С і 6 мкмоль/л на 8 і 30 доби протягом зберігання при 40 °С [237]; 8,4–14,1 мкмоль/л (традиційний розчин із вмістом глюкози 4 %), від 3,2 мкмоль/л до 3,7 мкмоль/л (трикамерний розчин із вмістом глюкози 3,9 %) [401]; 9,5 мкмоль/л і 1,7 мкмоль/л у традиційному й новішому ПДР відповідно [190].	—
Гліоксаль	Швидко абсорбується з очеревинної порожнини, збільшує вміст реактивних карбонільних сполук в організмі [387]. Пригнічує репаративні властивості мезотелію, зменшує вміст Е-кадхерину [51]	10 мкмоль/л [233]; (12±1) мкмоль/л після стерилізації, (10±1) мкмоль/л і (9±1) мкмоль/л на 8 і 30 доби (протягом зберігання за температур 25 °С і 40 °С) [237].	—

Кінець таблиці 1.6

1	2	3	4
Метилглюксаль	Зменшує вміст Е-кадхерину протеїну, володіє бактеріостатичними властивостями [229]	10 мкмоль/л [233]; (1±1) мкмоль/л після стерилізації, на 8 і 30 добі протягом зберігання при 25 °С, на 8 добі – при 40 °С і (3 ±1) мкмоль/л на 30 добі протягом зберігання при 40 °С [237]; від 0,5 мкмоль/л до 7 мкмоль/л [229]	Утворюється внаслідок розкладу 3-ДГ [255]
Глюкозон	–	Від 26,73 мкмоль/л до 32,25 мкмоль/л в однока-мерних контейнерах, до 7,1 мкмоль/л [326] або 3,13–13,12 у двокамерних контейнерах [257]	Утворюється з 3-ДГ через 3,4-ДГЕ або глюкози шляхом її окиснення [326, 396]
5-ГМФ	За величиною середньолетальної дози є малотоксичною сполукою. За характером розвитку інтоксикації і термінами смерті білих мишей, ймовірно, схильний до кумуляції. Посилення і пролонгація дії апоморфіну й фенаміну свідчать про вплив 5-ГМФ у дозі 1 % і 10 % від ЛД ₅₀ на дофамінергічну й адренергічну системи. 5-ГМФ має центральну м- і н-холінергічну дію. Комбінації 5-ГМФ з гексаналом дозволяють припустити, що перший інгібує активність мікросомальних оксидаз печінки [26, 51]. Пригнічує репаративні властивості мезотелію [51].	Згідно з вимогами монографій ЄФ та БФ на розчини для ПД кількісний вміст 5-ГМФ залежить від природи буферних речовин у розчині і становить 10 мкг на 25 мг глюкози в ацетато- і лактатовмісних розчинах і 20 мкг на 25 мг глюкози в гідрокарбонатвмісних розчинах [205, 241]. Від 3 мкмоль/л до 15 мкмоль/л у традиційних і від 10 мкмоль/л до 30 мкмоль/л у новіших ПДР [239, 257]; (14 ± 0) мкмоль/л після стерилізації та на 8 і 30 добі протягом зберігання за температури 25 °С; (17 ± 1) мкмоль/л на 8 добі і (21 ± 1) мкмоль/л на 40 добі протягом зберігання за температури 40 °С (традиційний розчин з вмістом глюкози 1,5 %) [237]; від 6,6 мкмоль/л до 17 мкмоль/л (традиційний розчин із вмістом глюкози 4 %), від 25 мкмоль/л до 46 мкмоль/л (трикамерний розчин із вмістом глюкози 3,9 %) [401].	1) максимум поглинання за довжини хвилі 284 нм [412]; 2) поява кратних зв'язків під час кротонової конденсації молекули 5-ГМФ викликає зсув максимуму в міру збільшення ступеня полімеризації від 278 до 286 нм [167].

Публікації, присвячені дегідратації глюкози в ПДР, свідчать про нижчий вміст 3-ДГал, 3-ДГ і 3,4-ДГЕ і дещо вищий вміст 5-ГМФ в біосумісніших ПДР (багатокамерних) порівняно з традиційними ПДР (однокамерними) [50, 237]. На вміст ПДГ у розчинах для ПД впливають температура й час стерилізації, тип стерилізації, рН розчину до стерилізації, концентрація глюкози, природа активної речовини з осмотичними властивостями, а також проміжок часу після стерилізації та температура зберігання [167, 229, 237, 239, 255, 257, 299, 322, 325, 326, 339, 401].

ПДГ зв'язуються з білками очеревини і відповідно збільшують концентрацію КПП, які негативно впливають на структурно-функціональні властивості очеревини й систему протибактеріального захисту очеревини [4, 106]. Швидкість нагромадження КПП визначається концентрацією глюкози в ПДР. У зв'язку з постійним перевантаженням глюкозою під час використання стандартних глюкозолактатних ПДР ризик утворення й накопичення в плазмі КПП зростає. Проте залежності між концентрацією глюкози в ПДР і вмістом КПП у плазмі пацієнтів не виявлено. Однак, рівень КПП у діалізаті безпосередньо залежить від концентрації глюкози в ПДР і тривалості ПД. Експозиція ПДР із вмістом глюкози 2,5 % протягом 2 год призводить до такого нагромадження КПП у мезотеліальних клітинах, якого достатньо, щоб пригнічувати деякі фактори росту й мітоз і стимулювати прооксидантні фактори [4].

У світі проводять дослідження, скеровані на підвищення показника рН і зменшення ступеня деградації глюкози, щоб поліпшити біосумісність ПДР. Як свідчать доклінічні дослідження й клінічні випробування, зменшення ПДГ у ПДР є одним із чинників підвищення їхньої біосумісності. ПДР з такими осмотично активними речовинами, як полімери глюкози або амінокислоти, ПДР з низьким вмістом ПДГ і нейтральним значенням рН, ПДР у дво- і трикамерних контейнерах мають вищу біосумісність, оскільки менше порушують анатомо-фізіологічні властивості очеревини і, відповідно, подовжують час її ефективного функціонування [106, 107, 211].

У пацієнтів, які перебували на ПД (навіть без випадків перитоніту) протягом 5 років, знижується коефіцієнт масопереносу сечовини, а також порушується транспорт йонів натрію та води через очеревину. Оцінка кінетичних параметрів очеревини в пацієнтів, які протягом тривалого часу перебувають на ПД, підтверджує залежність зниження здатності очеревини до УФ від терміну лікування.

Метою створення біосумісніших ПДР є підвищення функції і життєздатності мезотеліальних клітин, збереження залишкової ниркової функції, зменшення утворення КПГ, прозапальних, профіброзних і ангіогенезних факторів росту в мезотеліальних клітинах, пошкодження очеревини, і, як наслідок, поліпшення результатів лікування ПД і виживання пацієнтів. Вибір програм ПД разом із вищою біосумісністю ПДР дозволить зберегти функції очеревини, зменшити частоту хімічного перитоніту й протягом тривалого часу проводити НЗТ методом ПД.

A. Fernández-Perpén і співавт. виявили, що життєздатність перитонеальних мезотеліальних клітин *in vitro* (72 год) була гіршою проти життєздатності *ex vivo* за наявності традиційного ПДР і розчину з низьким вмістом ПДГ (Bica Vega виробництва «Fresenius Medical Care», Німеччина). У дослідженні використовували клітини очеревини, які були відібрані від неуремічних пацієнтів (*in vitro*) та з діалізатів пацієнтів, яких лікували традиційним ПДР і ПДР із нижчим вмістом ПДГ (*ex vivo*). Під час вивчення *ex vivo* дії гідрокарбонатного ПДР з низьким вмістом ПДГ і традиційного лактатного ПДР на функції очеревини спостерігали, що перший ПДР підтримував епітеліальний фенотип мезотеліальних клітин і менше спричиняв утворення інтерлейкіну-8 проти традиційних ПДР. Нижча концентрація інтерлейкіну-8 у діалізаті вказує на менший прозапальний стан очеревини. Інші маркери епітеліально-мезенхімального перетворення (E-кадхерин, фібронектин, колаген I, фактор росту судинного ендотелію і трансформуючий фактор росту β) мали подібні середні показники в двох групах пацієнтів. Під час порівняння функціональних властивостей очеревини гідрокарбонатний розчин викликав активніший транспорт малих молекул і нижчу УФ. Було визначено, що дія традиційного ПДР *in vitro* спричиняла помітну смерть клітин (плаваючі клітини

круглої форми), набування клітинами веретеноподібної форми, менший вміст протеїну E-кадхерину і mRNA (рибонуклеїнової кислоти) протеїну E-кадхерину, а також більший вміст фактора росту судинного ендотелію [77, 244]. Отримані результати, на нашу думку, вказують на незначний взаємозв'язок досліджень *in vitro* і *ex vivo* [77].

В інших дослідженнях зазначають, що концентрація ракового антигена 125 є вищою під час використання лактатно-гідрокарбонатних розчинів проти лактатних розчинів. Проте кількість перитонеальних макрофагів і лімфоцитів в 1 л діалізату була суттєво вища, якщо використовували лактатно-гідрокарбонатний розчин. Рајек J. і співавт. (2008) пояснюють це більшою фізіологічністю лактатно-гідрокарбонатного розчину, який спричиняє менше вивільнення прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 і вищий вміст перитонеальних макрофагів у діалізаті, що підвищує інтраперитонеальний захист. Одним із можливих пояснень збільшеного вмісту останніх є зменшений ступінь апоптозу й некрозу клітин. Проте концентрація цитокіну інтерлейкіну-6 у сироватці не відрізнялася під час застосування лактатно-гідрокарбонатного й лактатного розчинів [340]. Питання використання інтерлейкіну-6 з про- і протизапальними властивостями, як маркера біосумісності, теж вважають не достатньо вивченим [352].

Подібні результати були отримані в дослідженнях канадських учених. Після 4 год перебування лактатного й гідрокарбонатно-лактатного ПДР в очеревинній порожнині УФ була суттєво нижчою для другого розчину. Крім цього, коефіцієнти площі масопереносу креатиніну й сечовини практично не відрізнялися для лактатного й гідрокарбонатно-лактатного ПДР після другої години їх перебування в очеревинній порожнині. На підставі аналізу літературних джерел, можна підсумувати, що дослідження з гідрокарбонатними, гідрокарбонатно-лактатними й лактатними ПДР не показують суттєвої переваги одних розчинів над іншими. Тому багато вчених зазначає, що потрібно провести більше контрольованих клінічних випробувань, щоб ліпше вивчити потенційні переваги гідрокарбонатних чи гідрокарбонатно-лактатних ПДР [227].

М. Егіхон і співавт. (2004) досліджували залежність інгібування росту клітин розчинами, які зберігали за температури 25 °С і 40 °С. Досліджувані розчини по 500 мл із вмістом 1,5 % глюкози і 35 ммоль/л натрію лактату, було виготовлено в лабораторних умовах (стерилізація за температури 121 °С протягом 40 хв). До певної кількості клітин додавали розчини й інкубували в термостаті протягом 72 год за температури 37 °С. Після цього визначали ступінь інгібування клітинного росту за допомогою НЧ. Ці дослідження продемонстрували, що інгібування клітинного росту тим сильніше виражене, чим більша концентрація 3,4-ДГЕ в розчині, а також те, що перитонеальні мезотеліальні клітини порівняно з фібробластами L 929 є чутливіші до цитотоксичної дії розчинів для ПД. Перитонеальні мезотеліальні клітини були отримані з діалізатів, які були протягом ночі в очеревинній порожнині уремичних пацієнтів. У тесті з НЧ було визначено добру кореляцію між ступенем інгібування росту фібробластів мишей (L-929) і концентрацією 3,4-ДГЕ у лабораторних серіях розчинів для ПД із вмістом глюкози 1,5 %: $y = 0,9446x + 27,235$ ($r^2 = 0,8755$), де x – вміст 3,4-ДГЕ (μМ) у суміші: розчин для ПД:живильне середовище в співвідношенні 1:1. За початкової концентрації 3,4-ДГЕ і 3-ДГ (125 ± 4) мкмоль/л і (230 ± 6) мкмоль/л відповідно інгібування росту мезотеліальних клітин спостерігали на рівні 80 %, а фібробластів L 929 – 58 %. У процесі зберігання зразків за температури 40 °С протягом 30 діб інгібування росту клітин зменшилося і становило 18 % для мезотеліальних клітин і 8 % для фібробластів за концентрації 3,4-ДГЕ і 3-ДГ (32 ± 2) і (265 ± 12) мкмоль/л відповідно. Результати цих досліджень вказують на те, що відразу після стерилізації розчинів концентрація 3,4-ДГЕ є дуже висока, що супроводжується збільшеним ступенем інгібування росту клітин *in vitro*. У процесі зберігання за температури 25 °С упродовж 30 днів концентрація 3,4-ДГЕ зменшується в 5 разів (до 25 мкмоль/л), а концентрація 3-ДГ зростає від 230 мкмоль/л до 307 мкмоль/л. Ці хімічні перетворення супроводжувалися суттєвим зменшенням цитотоксичності ПДР щодо фібробластів. Протягом зберігання промислово-виготовлених ПДР за підвищених температур спостерігали зростання концентрації 3,4-ДГЕ й відповідно збільшення

ступеня інгібування росту фібробластів. На підставі проведених досліджень, автори підсумували, що глюкозовмісні розчини для ПД не повинні застосувати протягом 30 днів після стерилізації і зберігати за температури вищій ніж 25 °С протягом 2 років [237]. Подібні висновки зроблено у дослідженнях сиропів: вміст 5-ГМФ був вищий у сиробах, які зберігали за температури 40 °С, порівняно зі сиробами, які зберігали за кімнатної температури [397].

В іншій публікації [238] ці ж автори вивчають цитотоксичність традиційного ПДР із вмістом глюкози 2,5 %, використовуючи фібробласти мишей L 929. Інгібування росту цих клітин було близько 42 % за вмісту 13 мкмоль/л 3,4-ДГЕ. Протягом зберігання цього розчину упродовж 1 доби за температури 60 °С концентрація 3,4-ДГЕ зросла від 13 до 51 мкмоль/л з одночасним значним збільшенням інгібування росту клітин від 42 % до 80 %. На підставі проведених досліджень ці автори роблять ще один висновок: можливою причиною зростання кількості випадків хімічного перитоніту влітку в пацієнтів, які перебувають на ПД, може бути не лише посилений ріст і розмноження мікроорганізмів у цей період року, а й зростання концентрації 3,4-ДГЕ у процесі неправильного зберігання (за температури вищій ніж 25 °С), що спричиняє виникнення хімічного перитоніту [238].

Linden і співавт. вивчали цитотоксичність на фібробластах мишей L-929 (CCL-1; ATCC, Rockville, MD, США) у НЧ-тесті (інкубація протягом 72 год) [315]. Як об'єкти дослідження використовували 3,4-ДГЕ і традиційні розчини для ПД з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % та 3,4-ДГЕ 9,9 і 22 μмоль/л відповідно. ПДР використовували в розведенні живильним середовищем, яке містить 10 % сироватки ембріональної телячої, у співвідношенні 5:6 і 4:7 для вмісту глюкози 1,5 % і 4,25 %. Інгібування росту клітин для розчину з вмістом глюкози 1,5 % було (21 ± 4) % за кінцевих концентрацій глюкози і 3,4-ДГЕ у пробі 0,68 % і 4,5 μмоль/л відповідно, а для розчину з вмістом глюкози 4,25 % відповідно (27 ± 4) % за кінцевих концентрацій глюкози і 3,4-ДГЕ у пробі 1,54 % і 8 μмоль/л. Для проб з вмістом 4,5 і 8 мкмоль/л 3,4-ДГЕ пригнічення життєздатності клітин було 5 і 10 %, що значно

нижче порівняно з дослідженням інкубаційних проб (середовище плюс ПДР) з тією самою концентрацією 3,4-ДГЕ. Linden і співавт. стверджують, що загальна концентрація 3,4-ДГЕ у традиційних ПДР є суттєво вищою порівняно з тією, що кількісно визначають, через швидке утворення 3,4-ДГЕ з пулу його попередників під час зменшення концентрації 3,4-ДГЕ у пробі [77, 315]. На підставі власних досліджень, це явище можна пояснити ще і тим, що на життєдіяльність клітин, крім концентрації 3,4-ДГЕ, впливає і значення рН розчину і його осмолярності, інші ПДГ, зокрема 5-ГМФ, глюкоза й натрію лактат у нефізіологічних концентраціях. Проте важко сказати, до якого ступеня пригнічення життєдіяльності клітин може стосуватися кожного чинника [77].

J. Witowski і співавт. (2003) вивчали вплив лабораторно-виготовлених розчинів для ПД з різним вмістом глюкози (1,5 і 4,25 %), які піддавали термічній стерилізації та стерилізуючій фільтрації без наступного нагрівання, на життєздатність людських мезотеліальних клітин методом визначення швидкості метаболізму МТТ і вивільнення цими клітинами інтерлейкіну-6 після попередньої стимуляції інтерлейкіном-1 β . ПДР попередньо нейтралізували до значення рН 7,3 і розводили культуральним середовищем (1 частина розчину і 2 частини середовища). Після експозиції протягом 10 днів у розчинах, які піддавали стерилізуючій фільтрації, мезотеліальні клітини майже не змінювали життєздатність і показник стимульованого вивільнення інтерлейкіну-6. Проте після експозиції мезотеліальних клітинах протягом 10 днів у термічно простерилізованих розчинах із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і 4,25 % їхня життєздатність суттєво зменшувалася до (29,8 % \pm 25 %) і до ~ 30 % відповідно. Життєздатність клітин у розчині з вмістом глюкози 4,25 % суттєво зменшилася вже після першої доби і становила (36,1 % \pm 34,5 %). Показник стимульованого вивільнення інтерлейкіну-6 також суттєво знижувався проти контролю. Після перебування перитонеальних мезотеліальних клітин у нативних розчинах протягом 1 год було виявлено, що життєздатність клітин у розчинах, які піддавали стерилізуючій фільтрації, майже не змінилася. У термічно простерилізованих розчинах із вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 %

життєздатність клітин була ~60 % і 30 % відповідно, що вказує на несприятливу дію ПДГ і вищої концентрації глюкози термічно простерилізованих розчинів на життєздатність клітин. Однак, упродовж перебування клітин у розчинах протягом 4 год значно зменшується життєздатність клітин у розчинах, як тих, що піддавали стерилізуючій фільтрації (~ 50 % за двох концентрацій глюкози), так і термічно простерилізованих розчинах (30 % і 25 % життєздатності за концентрації глюкози 1,5 і 4,25 % відповідно) [77, 403]. Як показали дослідження, життєздатність клітин і стимульоване вивільнення інтерлейкіну-6 знижується під час використання нативних розчинів, зростання концентрації глюкози, а також у процесі тривалого перебування клітин у розчинах для ПД. Також ці дані вказують на широкий розмах середнього результату життєздатності клітин і стимульованого вивільнення інтерлейкіну-6 та несприятливий вплив термічної стерилізації на ці показники, що можна пояснити, передусім, утворенням ПДГ [403].

К. Korybalska і співавт. (2006) досліджували вплив розчинів для ПД на вміст гліюксалази I і відновленого глутатіону в мезотеліальних клітинах, вивільнення інтерлейкіну-6 і їхню життєздатність методом МТТ-тесту. Мезотеліальні клітини отримували від неуремічних пацієнтів. У дослідженні використовували лактатні розчини з вмістом глюкози 1,5 і 4,25 %, які піддавали стерилізуючій фільтрації та термічній стерилізації. Величину рН усіх розчинів коректували 1 М розчином натрію гідрокарбонату до 7,3. 24-годинна експозиція мезотеліальних клітин у термічно обробленому розчині з вмістом глюкози 4,25 % зменшувала активність гліюксалази I, загального внутріклітинного глутатіону й життєздатність клітин. Під час експозиції мезотеліальних клітин у розчині із вмістом глюкози 4,25 %, підданого стерилізуючій фільтрації, показники активності гліюксалази I, загального внутрішньоклітинного глутатіону й життєздатності клітин не відрізнялися від показників у контрольному досліді. Попереднє додавання до цього розчину суміші гліюксалази I (10 ОД/л) і глутатіону (2 ммоль/л) суттєво збільшувало показник життєздатності клітин. Однак, під час експозиції мезотеліальних клітин у розчині із вмістом глюкози 1,5 %, який піддавали і не піддавали термічній стерилізації,

різниця між показниками активності гліоксалази I, загального внутрішньоклітинного глутатіону й життєздатності клітин була статистично незначуща. Проведені дослідження ще раз підтвердили гіпотезу про біонесумісність самого складу ПДР і те, що експозиція мезотеліальних клітин до дії термічно стерилізованих ПДР зменшує рівень глутатіону й відповідно активність гліоксалази I і життєздатність клітин. Ці зміни пов'язують із наявністю ПДГ у розчинах, оскільки за відсутності останніх зміни у вмісті гліоксалази I, глутатіону й життєздатності клітин є значно менші [303]. На нашу думку, гірші показники життєздатності клітин можна пояснити і зменшенням величин рН розчинів після стерилізації.

Традиційні ПДР — це розчини, які містять глюкозу й натрію лактат в однокамерних контейнерах. Вважають, що ці розчини є менш біосумісними через високу осмолярність (від 435 до 511 мосмоль/л), концентрацію глюкози (76, 126 і 215 ммоль/л), лактат-йонів (35 і 40 ммоль/л), ПДГ, зокрема 3,4-ДГЕ, низькомолекулярних альдегідів і кислот, а також відносно низьке значення рН (від 5 до 6) тощо [77, 217, 227, 239, 312, 329, 338, 404]. Ці чинники можуть негативно впливати на клітини, зокрема зменшувати життєздатність перитонеальних макрофагів, лейкоцитів (моноцитів, нейтрофілів) і мезотеліальних клітин [77, 190]. Проте, як зазначає Ortiz і співавт., неможливо відрізнити токсичну дію глюкози у високих концентраціях від ПДГ [338]. Крім цього, не виявлено статистично достовірної різниці між концентрацією глюкози й ризиком виникнення перитоніту [226, 229]. Крім того, В. Dióos і співавт. зазначають, що існують невідомі чинники, які спричиняють цитотоксичність ПДР [231]. Amore і співавт. стверджують, що глюкоза не впливає на апоптичні властивості ПДР [190]. Однак, В. Santamaria і співавт. спостерігали апоптоз мезотеліальних клітин внаслідок експозиції в ПДР із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % та високим і низьким вмістом ПДГ, проте у разі високих концентрацій ПДГ ступінь апоптозу був вищий [367].

Аналіз рандомізованих клінічних досліджень, опублікований у 2018 році, вказує лише на збереження залишкової функції нирок і об'єму сечі у процесі

застосування значно дорожчих біосумісніших ПДР. Питання чи пацієнти довше перебуватимуть на ПД, чи житимуть за збереженої залишкової функції нирок і об'єму сечі є невизначені й потребують подальшого вивчення [202, 215, 216, 258, 333, 371, 405]. Вплив біосумісніших нейтральних ПДР на очеревину, перитонеальну УФ, масу тіла, біль під час введення, госпіталізацію, виживання пацієнтів залишається таким самим як під час введення традиційних розчинів [216]. У деяких клінічних випробуваннях під час використання розчинів із нейтральним значенням рН і зниженим вмістом ПДГ спостерігали підвищений транспорт молекул малих розмірів і зменшення УФ [202, 215, 244] або відсутність різниці в УФ [216]. Підвищений транспорт малих молекул пов'язують із вищим вмістом інтерлейкіну-6 і продуктів підвищеного глікозилювання, водночас зменшення УФ оцінюють як головний недолік ПД [215]. Загалом, позитивний вплив біосумісніших розчинів на транспорт малих молекул і залишкову функцію нирок також залишається нез'ясованим [215]. Не з'ясованим є питання впливу ПДР із низьким і дуже низьким вмістом ПДГ на об'єм сечі [386]. Jonhson і співавт. (2012) зазначають, що не було різниці в зменшенні функції нирок під час застосування біосумісного й традиційного розчинів у контрольованих рандомізованих клінічних випробуваннях [287]. До того ж підкреслюють, що вартість біосумісних розчинів є вагомим обмежувальним чинником для їх застосування в рутинній нефрологічній практиці [186, 258, 352, 371]. Крім цього, підкреслюють, що нейтральні розчини зменшують УФ [258], збільшують густину капілярів в очеревині, що може пояснюватися наявністю таких самих високих концентрацій глюкози й натрію лактату в біосумісніших ПДР як і в традиційних [294]. У дослідженнях [187] показують, що немає різниці в дії глюкозолактатних розчинів і нейтральних глюкозогідрокарбонатно-лактатних ПДР на очеревину, а саме на розвиток перитонеального фіброзу, зміни мезотеліальних клітин і судинні порушення. А. Т. N. van Dieren і співавт. (2016) зазначають, що склад ПДР шкідливий у неклінічних дослідженнях, проте у клінічних випробуваннях це не підтверджують [229].

М. Егіхон і співавт. виявили, що під час теплової стерилізації 3-ДГ і 3,4-ДГЕ найменше утворюються за значення рН близько 2,0, а 5-ГМФ – рН 2,6. Якщо показник рН зменшується до 2,0, вміст 5-ГМФ незначно збільшується, а якщо нижче ніж 2,0, вміст 5-ГМФ і формальдегіду істотно збільшується, 3-ДГ продовжує зменшуватися, а вміст 3,4-ДГЕ не змінюється. За величини рН у діапазоні від 2,2 до 3,2 концентрація глюкози незначно впливає на утворення ПДГ. Ці вчені наголошують, що оптимальним інтервалом рН для мінімального утворення реактивних ПДГ є 2,0–2,6 [239]. Проте такі значення рН є не придатні для організму й потребують використання відповідних технологічних прийомів і дороговартісних дво- чи трикамерних контейнерів під час розроблення складу й технології ПДР [338]. Використання таких контейнерів дає змогу ізолювати глюкозу від діючих речовин лужного характеру під час стерилізації та наступного зберігання, а також змішувати вміст камер безпосередньо перед медичним застосуванням з утворенням розчину з відповідним фізіологічним значенням рН [49].

На основі вищевикладеного можна підсумувати, що знання про вплив значення рН і ПДГ на очеревиноу потрібні розробникам ПДР, щоб мінімізувати процеси деградації глюкози під час фармацевтичної розробки й відповідно промислового виробництва глюкозовмісних ПДР, а також управляти ризиками щодо якості й безпеки ПДР. Це надасть виробникові змогу приймати рішення під час лабораторних досліджень, клінічних випробувань і серійного виробництва цих розчинів щодо їхньої якості, безпеки й ефективності на підставі наукових підходів [51].

В Україні не вирішено проблему методології фармацевтичної розробки розчинів для ПД і відповідно не досліджують вплив технологічних чинників на деградацію глюкози, щоб отримати простерилізовані розчини з вищими значеннями рН і збільшити біосумісність ПДР з очеревиною, не розробляють альтернативні методики контролю якості розчинів для ПД, прийнятні для вітчизняних виробників, не вивчають питання фармацевтичної сумісності розчинів для ПД з іншими ЛЗ,

відсутня монографія в ДФУ на розчини для ПД. Отже, опрацювання методології і розробка складу й науково обґрунтованої технології глюкозо-лактатних і глюкозолактатногідрокарбонатних ПДР із підвищеною біосумісністю, дослідження їхніх фізико-хімічних, біологічних і токсикологічних властивостей для розробки НТД з метою запровадження у вітчизняне фармацевтичне виробництво є надзвичайно актуальними.

Висновки до розділу 1

1. Виявлено основні етапи розроблення ПДР в історичному плані. Показано, що запровадження ПД в медичну практику проводили з кінця ХІХ століття з одночасним пошуком оптимального складу й технології ПДР. Основними компонентами розчинів для ПД є натрію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид у кількостях, які наближено відповідають їх вмісту в плазмі крові, а також активні речовини для корекції метаболічного ацидозу (натрію гідрокарбонат, натрію лактат) й УФ (глюкоза, амінокислоти, ікодекстрин). Наголошено, що глюкозолактатні ПДР є вибором №1 для лікування хворих на ХХН V стадії всупереч побічним реакціям і виникненню порушень очеревини. ПДР для лікування гострих отруєнь відрізняються від стандартних ПДР за складом і фізико-хімічними властивостями, зокрема значенням рН, щоб збільшити йонізацію та елімінацію токсичних речовин.

2. Простежено, що з 2002 року в сучасній нефрології використовують поняття хронічної хвороби нирок (ХХН) – симптомокомплексу, зумовленого стійким (понад три місяці) незворотнім падінням ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м², що проявляється розвитком і прогресуванням інтоксикації, порушенням водно-електролітного обміну й кислотно-лужної рівноваги (гіперкаліємія, метаболічний ацидоз, підвищений вміст внутрішньоклітинної рідини), ураженням серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, органів кровотворення й патологічними змінами всіх видів метаболізму. Для лікування пацієнтів із ХХН V стадії застосовують різні види ПД і ГД, інтермітуючу гемофільтрацію, гемодіафільтрацію та трансплантацію нирки.

3. У зв'язку з тим, що розчини для ПД виготовляють тільки в асептичних умовах, показано, що у виробництві стерильних ЛЗ використовують зони чотирьох класів чистоти: А, В, С і D. Технологічні стадії в цьому виробництві ділять на дві категорії: стадії, пов'язані з продукцією, що стерилізують у кінцевому упакуванні, і стадії, які виконують в асептичних умовах на одній або декількох стадіях.

4. Визначено, що ПДР мають високий ступінь ризику небезпеки для здоров'я пацієнтів і несприятливий вплив на функціонування клітин очеревини, чутливих до зовнішніх чинників, тому що ці речовини вводять у значній добовій дозі від 8 л до 40 л. Вважають, що значення рН і ПДГ є найвиразнішими чинниками біонесумісності ПДР, оскільки впливають на захисні функції очеревини й можуть сприяти хімічному перитоніту. Вищенаведені особливості розчинів для ПД ставлять певні вимоги до їхньої якості й безпеки: стерильність, відсутність пірогенів і бактеріальних ендотоксинів, механічних включень, оптимальне значення рН, мінімальний вміст ПДГ.

5. Показано, що для вивчення біосумісності ПДР *in vitro* необхідно визначати ступінь їхньої цитотоксичності щодо клітин. Простежено, що біосумісність ПДР *in vitro* вивчають різними методиками: визначення метаболізму МТТ, вмісту внутрішньоклітинного аденозинтрифосфату, здатності стимульованого вивільнення інтерлейкіну-6 та інші. Вища життєздатність клітин асоціюється з меншою концентрацією інтерлейкіну-6, фактора росту судинного ендотелію, вищою концентрацією інтерлейкіну-6 після стимульованого вивільнення, ракового антигена 125, Е-кадхерину, більшою здатністю мезотеліальних клітин підтримувати епітеліальний фенотип. Встановлено, що дослідження про біонесумісність традиційних і новіших ПДР мають суперечливий характер.

Результати досліджень розділу 1 наведено в таких публікаціях:

1. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Мусянович В. М. Створення вітчизняних розчинів для перитонеального діалізу. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України* : матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 422–424.

2. Гудзь Н. І. До питання екстемпорального виготовлення перитонеальних діалізних розчинів. *Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури* : матеріали науково-практичної конференції, м. Харків, 27–28 вересня 2007 р. Харків, 2007. С. 94–97.
3. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики* : збірник наукових статей. Запоріжжя, 2007. Вип. XIX, Т. 2. С. 369–374.
4. Гудзь Н. І., Білоус С. Б. Використання біохімічних підходів для вибору допоміжних речовин та обґрунтування складу лікарських засобів. V Львівсько-Люблінська конференція з експериментальної та клінічної біохімії, м. Львів, 15–16 травня 2008 р. Львів, 2008.
5. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив технологічних прийомів на підвищення біосумісності перитонеальних діалізних розчинів. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1. С. 355–356.
6. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.
7. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 2. С. 31–37.
8. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Лисюк О. Б. Діяльність клінічного провізора у виборі складу перитонеального діалізного розчину, методу та режиму перитонеального діалізу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. № 1–2. С. 43–49.
9. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Фармацевтичні сумісності антибіотиків з перитонеальними діалізними розчинами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 1. С. 617–627.
10. Гудзь Н. І. Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів у полімерній упаковці. *Фармація України*.

Погляд у майбутнє : матеріали конференції, яка відбулася у межах VII з'їзду фармацевтів України. м. Харків, вересень 2010 р.

11. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010 р. Львів, 2010. С. 319.

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

13. Гудзь Н. І., Калинин Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калининюка. Вінниця : Нова книга, 2013. 368 с.

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

15. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

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

17. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263.

18. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок. *Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології* : тези доповідей III міжнародної наук.-практ. конф., 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. С. 41–42.

19. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Обґрунтування вмісту іонів кальцію в розчинах для перитонеального діалізу. *Бабенківські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015. Івано-Франківськ, 2015. С. 30.

20. 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.

21. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 90–91.

22. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами. *Вестник фармації*. 2017. № 2 (76). С. 14–22.

23. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.

24. Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63.

25. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник*

наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76.

26. Гудзь Н. І., Каплун І. В., Коритнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.

27. Гудзь Н. І. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Випуск 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 166–167.

28. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Войтенко Г. М., Шматенко О. П., Дроздова А. О., Гудзь Н. І., Власенко І. О., Руденко В. В., Коритнюк О. Я., Борисенко Т. А., Оліфірова Т. Ф., Притула Р. Л., Малецька З. В. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : навчальний посібник. Київ, 2012. 76 с.

29. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізої терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47.

30. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899.

31. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Деякі питання використання таропакувальних матеріалів для парентеральних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 237–250.

32. 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.

33. Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І., Дроздова А. О., Кобилінська Л. І. та ін. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитонеального діалізу : навчально-методичний посібник / за заг. ред. О. П. Шматенка, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян. Київ: Видавництво Людмила, 2019. 184 с.

34. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxiliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68.

35. Hudz N. I., Korytniuk R. S. Role of a renal pharmacist in the treatment of chronic kidney disease. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 18–19.

36. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Аспекти належної практики промоції перитонеальних діалітичних розчинів. Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 34–35.

37. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Деякі питання використання таропакувальних матеріалів для парентеральних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 237–250.

38. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність ХХН щорічно зростає у світі й Україні, що зумовлює актуальність досліджень зі створення вітчизняних діалізних розчинів для НЗТ [2, 16, 60, 73, 95, 99, 105, 156]. Питання опрацювання складу й технології глюкозолактатних ПДР в однокамерних контейнерах є актуальним для країн із незначним фінансуванням системи охорони здоров'я, зважаючи на щорічне збільшення світової діалізної популяції [2, 36, 73, 80, 95, 99, 156, 374].

Практичне запровадження методології розробки ПДР для лікування пацієнтів із ХХН V стадії забезпечить можливість виробництва цих розчинів в умовах фармацевтичних підприємств, реалізацію за доступними цінами діалізічним центрам і розширить асортимент розчинів для ПД в Україні.

Згідно з сучасними вимогами фармацевтична розробка можлива за наявності теоретично обґрунтованого плану досліджень, численних експериментальних досліджень із використанням підходів процесно-аналітичної технології (ПАТ) і аналізу ризиків [7, 8, 161, 162].

Системний аналіз наукової літератури й власних технолого-аналітичних і біологічних досліджень дозволив запропонувати алгоритм методології фармацевтичної розробки ПДР. Для досягнення наукових результатів було використано методи технології стерильних ЛЗ з елементами ПАТ і управління ризиками.

2.1 Методологія створення розчинів для ПД

На цей час у світі використовують емпіричний (традиційний або мінімальний) і системний підходи до розробки ЛЗ або комбінацію цих підходів. Системний підхід також називають якістю шляхом розробки або вдосконаленням чи поглибленим підходом. Цей підхід залучає до розробки наявні наукові дані, інструменти ПАТ, планування експериментів із багатьма перемінними, управління

знаннями й ризиками для якості протягом життєвого циклу продукції для того, щоб виявити й розуміти характеристики матеріалів і параметрів технологічного процесу, які впливають на критичні показники якості ЛЗ [7, 123, 141, 146, 161, 306].

Планування експериментів – це структурований організований метод з'ясування взаємозв'язку між чинниками, які впливають на процес, і продукцією, отриманою внаслідок цього процесу [7]. Головною метою управління ризиками якості є запобігання погіршенню якості ЛЗ [161]. Загальна оцінка ризиків охоплює ідентифікування й аналіз ризиків, а також розгляд і аналіз причин та джерел ризиків, їхніх наслідків (фінансові збитки, безпека й інші) і ймовірності виникнення цих наслідків [94, 157]. Технологічний процес опрацьовують у взаємозв'язку з мікробіологічними, фізичними й хімічними характеристиками ЛЗ, а також разом із розробленням стратегії міжопераційного контролю [141].

Виробництво ЛЗ має характерні особливості, які відрізняють його від виробництва інших товарів [54]. По-перше, це тривалі періоди розробки й реєстрації ЛЗ, а також складність виробничого процесу, специфічність складу продукції фармацевтичної промисловості і її терапевтичне значення [142, 162]. По-друге, створення фармацевтичної промисловості розглядають аспектом економічної незалежності країни [98]. По-третє, ЛЗ на етапі фармацевтичної розробки є як «проект», матеріалізований у реальний товар на етапі серійного виробництва [162]. По-четверте, фармацевтичне виробництво характеризують специфічними ризиками, пов'язаними з виробництвом кількох ЛЗ на тому самому обладнанні й здоров'ям населення, зокрема з екологічними ризиками, що стосуються утилізації фармацевтичних відходів [104, 142, 157, 158, 161]. Слід зауважити, що у світі мало фармацевтичних компаній, які виробляють розчини для ПД [165].

Уже стало загальноприйнятним, що поліпшення якості ЛЗ забезпечують не шляхом збільшення тестування готового продукту, а закладають ще на етапі його розробки [141, 162, 363, 366]. Аналогічно якість потрібно вбудувати в аналітичну методику на стадії її опрацювання [278, 279, 306, 363, 366]. Понад 10 років у фармацевтичній та біофармацевтичній промисловості використовують концепцію

«якість шляхом розробки» (quality by design) – системний підхід до розробки, що базується на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, приділяє особливу увагу розумінню продукції і процесу, а також контролю процесу, який починають із попереднього визначення цілей [123, 141, 279, 301, 363]. Такий підхід сприяє досягненню якості ЛЗ і допомагає глибше зрозуміти регуляторному органу стратегію розробки ЛЗ. Протягом життєвого циклу продукції отримують глибші знання про характеристики продукції та технологічного процесу [141].

ПАТ – є цінним набором аналітичних інструментів для вивчення різноманітних процесів. Основою ПАТ є періодичні вимірювання, які підтримують розробку АФІ і ЛФ, доклінічні й клінічні дослідження, технологічний процес, його масштабування й серійне виробництво ЛЗ, щоб забезпечити якість ГЛЗ [7, 8, 141, 142, 213, 358, 411]. Критичні показники якості вимірюють таким способом: у лабораторії (*off-line*), виробничій зоні під час технологічного процесу (*at-line*) та у реальному режимі часу (*in-line* або *on-line*) [146, 358]. Постійний моніторинг робочих параметрів технологічного процесу розглядають альтернативним підходом до валідації процесу [146].

Концепція ПАТ передбачає зменшення тестування ГЛЗ, зміщення з контролю якості ГЛЗ на контроль виробництва та базується на глибшому розумінні й поліпшенні процесів [141, 142, 372, 411]. Функціональні характеристики сировини, оброблювані матеріали, параметри технологічного процесу контролюють за допомогою періодичних випробувань під час цього процесу, щоб забезпечити якість ГЛЗ [141, 142]. У розробці ЛЗ надійні вимірювання можуть виявити кореляцію між змінними складу й технологічного процесу, що є підґрунтям для розробки прогнозованого процесу з метою забезпечення якості ГЛЗ. ПАТ є частиною концепції «якість шляхом розробки», яка подає засоби для сприяння якості ЛЗ [366, 411].

Оскільки сучасна парадигма фармацевтичної розробки містить істотне збільшення структурованих і багатофакторних експериментальних технологічних та аналітичних досліджень, тому надається значне підвищення ролі науки під час

створення ЛЗ, щоб отримати відповідні знання про нього й вивчити вплив фармацевтичних чинників на якість, ефективність і безпеку ЛЗ, що розробляється [7, 8].

Метою фармацевтичної розробки є опрацювання ЛЗ відповідної якості і технологічного процесу, так щоб постійно виробляти ЛЗ із заданими функціональними характеристиками [7, 8, 37, 123, 143]. Вихідними даними для фармацевтичної розробки можуть бути результати пошукових експериментальних і клінічних досліджень [143]. Під час фармацевтичної розробки отримують знання щодо продукції і процесу, визначають джерела варіабельності, які впливають на функціональні характеристики ЛЗ і процесу, проводять моніторинг технологічного процесу й продукції [7, 8, 54, 123, 143, 363]. Інформація і знання, отримані на етапі фармацевтичної розробки, є основою для визначення простору проектних параметрів, розроблення специфікацій, стратегії контролю виробництва й управління ризиками для якості ЛЗ [7, 8, 130, 141, 143].

З метою розроблення ПДР і їх потенційного запровадження в серійне виробництво було виділено низку послідовно-паралельних етапів досліджень: інформаційно-пошуковий, етап теоретичного обґрунтування складу й технології, експериментально-технологічний, експериментально-аналітичний, включно з вибірковими дослідженнями стабільності, етап біологічних досліджень і етап трансферу технології лабораторних серій у технологію дослідно-промислових і промислових серій [82].

В основі сучасної концепції фармацевтичної розробки лежить відповідність ЛЗ своєму призначенню, що ставить певні медико-біологічні вимоги до нього [7, 8]. На інформаційно-пошуковому етапі було з'ясовано, що у фармацевтичному виробництві технологічні операції поділяють на стерильні, нестерильні, біологічні й інші. Виробництво ПДР як і інших ЛЗ для парентерального застосування підпорядковано таким самим стандартам виробництва і якості [75, 79]. Особливо важливе значення у виробництві стерильних ЛЗ має забезпечення якості. Тому будь-яка кінцева стадія процесу або контроль ГЛЗ не можуть бути єдиними чинником, що засвідчує стерильність або інші сторони якості продукції [86]. Тест на стерильність

визначає лише значні помилки в технологічному процесі, які спричиняють контамінацію значної кількості наповнених контейнерів [252].

Додаток 1 Настанови СН-Т МОЗУ 42-4.0:2020 «Виробництво стерильних лікарських засобів» стосується виробництва стерильної продукції, призначеної для введення багатьма шляхами (внутрішньовенним, нашкірним, уретральним тощо) [79, 145], що мають різний ступінь ризику небезпеки для пацієнта [251]. Згідно з вимогами ДФУ 2 видання до групи стерильних ЛЗ належать парентеральні ЛЗ (ін'єкційні й інфузійні ЛЗ, порошки для ін'єкційних та інфузійних ЛЗ, гелі для ін'єкцій, імплантати тощо) та інші ЛФ, наприклад, уретральні палички, розчини для зрошення, назальні, вушні й нашкірні ЛЗ [75, 79, 86, 270]. До стерильних ЛЗ належать і розчини для гемофільтрації, гемодіафільтрації та ПД [75, 79, 144].

У табл. 2.1 наведено класифікацію рівнів ризику ЛЗ залежно від шляху введення й виду ЛФ [71].

Таблиця 2.1 – Визначення рівня ризику ЛЗ

Тип ЛЗ	Рівень ризику
Лікарські засоби рослинного походження	Низький
Усі інші нестерильні ЛЗ	Середній
Непарентеральні стерильні ЛЗ (очні й назальні ЛЗ, уретральні палички, нашкірні ЛЗ для нанесення на пошкоджену шкіру тощо)	Помірно високий
Парентеральні стерильні ЛЗ	Високий

Критичним показником якості всіх стерильних ЛЗ є «стерильність» – відсутність життєздатних мікроорганізмів [86, 167, 254, 322]. Ці ЛЗ виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню ЛЗ та росту в них мікроорганізмів [67, 75, 79]. Щоб мінімізувати мікробну забрудненість напівпродукту ЛЗ перед стерилізацією, використовують АФІ й допоміжні речовини з низьким рівнем мікробного забруднення або навіть стерильні [3, 7, 8], а також приміщення відповідного класу чистоти. Правильний підхід до стерилізації повинен гарантувати як летальність мікроорганізмів, так і збереження якості простерилізованого ГЛЗ за фізико-хімічними показниками [7, 24, 160]. Досягнення такої комбінації як летальність мікроорганізмів за умови

збереження хімічної стабільності ЛЗ вимагає глибокі знання про вплив термічної стерилізації на мікроорганізми, хімічні реакції в ЛЗ і процеси взаємодії між ЛЗ і пакувальними матеріалами [52, 160].

На інформаційно-пошуковому етапі також було виявлено, що стерильні ЛЗ належать до ЛФ із високим або найвищим ризиком для пацієнта залежно від виду ЛФ [52, 71, 82, 251, 344].

ПДР розглядають як парентеральні розчини великого об'єму [52, 80, 102, 322]. Ці розчини є стерильні ЛЗ з найбільшим ризиком небезпеки для пацієнта, пов'язаної з такими основними чинниками:

– пожиттєва терапія і надзвичайно великі об'єми, які застосовують протягом одного сеансу й відповідно протягом доби та року (від 8 л до 40 л на добу залежно від модальності ПД) [28, 75, 80, 82, 322, 401];

– прямий і тривалий контакт розчину з очеревиною пацієнта [1, 80];

– ризик виникнення алюмінієвої інтоксикації [80, 128];

– введення ПДГ в значних кількостях [80, 190, 402].

Ці чинники ставлять певні вимоги до якості вихідних компонентів, організації та проведення технологічного процесу, якості ЛЗ і загалом виробництва в цілому, зокрема до регламентації значення рН розчину, вмісту 5-ГМФ, вибору критичних показників якості й параметрів технологічного процесу включно з класами чистоти виробничих приміщень тощо [24, 80].

Розчини для ПД повинні виробляти в приміщеннях відповідних класів чистоти (див. табл. 2.2) [145]. Найменше порушення валідованого процесу стерилізації спричиняє ризик отримання неякісного ЛЗ за показником «Стерильність», який не можна гарантувати лише випробуванням на стерильність, а можна забезпечити комплексом заходів [48, 86, 254]. До того ж, під час розроблення технологічного процесу стерильних ЛЗ треба зазначити його стадії з відбором проб, докладно описати процедуру стерилізації, розробити план відбору зразків на кожній стадії, оскільки випробування кожної одиниці ЛЗ провести неможливо, опрацювати виробничу рецептуру із зазначенням інформації про кількості активних і

допоміжних речовин для серії конкретного об'єму, включно з речовинами, які можуть зникати в технологічному процесі тощо [48, 135].

Лабораторні серії використовують у процесі розробки складу й технологічного процесу ЛЗ. Їх об'єм становить 1/100–1/1000 від прогнозованого обсягу промислової серії [54]. Лабораторні серії мають багатоцільове призначення, зокрема для опрацювання і/або апробації запропонованого складу, технологічного процесу, виявлення та опису потенційних ризиків, визначення критичних функціональних характеристик ЛЗ, опрацювання методик контролю якості, технологічної документації для дослідно-промислових і промислових серій, внесення змін у технологічний процес тощо [54, 59, 79, 139]. Принцип виготовлення лабораторних серій могли б використовувати науковці для розробки ЛЗ в науково-дослідних інститутах і закладах вищої освіти. Саме лабораторні серії ПДР використовують для різноманітних досліджень [237].

У відкритому доступі мало публікацій інших авторів з опрацювання методології фармацевтичної розробки розчинів для діалізної терапії, розробки складу й технологічного процесу лабораторних серій глюкозовмісних ПДР, трансферу технології в серійне виробництво ПДР. Саме лабораторні серії є основою для розширення знань про функціональні характеристики ЛЗ і особливості їхнього складу й технологічного процесу, для управління ризиками й трансферу технології з розробки у виробництво. В опублікованих статтях не висвітлюють такі аспекти фармацевтичної розробки ПДР як підбір стабілізаторів, вплив стабілізаторів і режимів стерилізації на рН простерилізованого розчину й вміст ПДГ, які поглинають в ультрафіолетовій ділянці спектра, опрацювання альтернативних швидких методик визначення компонентів для міжопераційного контролю (глюкози, натрію лактату, хлоридів тощо), критерії прийнятності для осмолярності тощо [74].

Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» і Настанови з якості 42-3.6:2004 «Лікарські засоби. Допоміжні речовини» допоміжні речовини, їхня концентрація і

характеристики, які можуть вплинути на функціональні властивості ЛЗ (наприклад, показник рН і хімічну стабільність розчину), обирають з урахуванням функціонального призначення цих речовин і особливостей технологічного процесу ЛЗ. Причому потрібно обґрунтувати всі допоміжні речовини, що використовують у виробництві ЛЗ, незалежно від того, чи наявні вони в складі ГЛЗ, чи ні; вивчати сумісність допоміжних речовин з АФІ [140, 141]. На підставі проведених технологічних досліджень було доведено, що для забезпечення значення рН ПДР у діапазоні від 5,0 до 6,5 потрібно додавати хлористоводневу кислоту, яка взаємодіє з натрію лактатом з утворенням лактатної кислоти [41, 59, 75, 80].

ПДР виробляють в одно- та багатокамерних полімерних контейнерах. Останні дають змогу стерилізувати розчин глюкози в окремій камері за низьких величин рН (2,0–3,0) [41, 75, 228, 250, 402]. Зазвичай ПДР виробляють у полімерних контейнерах із номінальним об'ємом 2000, 2500, 3000 і 5000 мл, які мають ін'єкційний порт і з'єднувач або ін'єкційний порт та інтегрований порожній пластиковий мішок для дренажу за допомогою двох магістралей і Y-з'єднувача, вкладених у прозорий пластиковий пакет [62, 75]. Полімерні контейнери мають суттєву перевагу над скляними через випуск ЛЗ в об'ємі, що перевищує 500 мл. Серед інших переваг полімерних контейнерів є еластичність, відсутність крихкості, прозорість, менша маса і, як наслідок, зручність під час транспортування й зберігання, можливість використання термічної стерилізації за температури 121 °С [74, 75, 178]. Порівняно з іншими полімерними матеріалами ПВХ-контейнери мають ліпшу еластичність, гнучкість і міцність [75, 178, 230].

У процесі розроблення технологічного процесу ПДР потрібно довести, що обраний технологічний процес, включно з умовами стерилізації, може забезпечити належну якість ЛЗ за ступенем розкладу глюкози й показником «Стерильність», критичним для якості ПДР [48, 79, 178]. Можливий розвиток запального процесу очеревини є важливим чинником під час опрацювання складу й технології ПДР. Тому для останніх бажане максимально можливе значення рН із діапазону від 5,0 до 6,5 і мінімально можливий вміст ПДГ після стерилізації з одночасним збереженням стерильності розчину.

5-ГМФ розглядають маркером деградації глюкози [167, 199, 255, 298–300, 304, 319, 396, 397, 402, 404] і відповідно маркером належного технологічного процесу й зберігання [68]. Однак інші автори вважають, що маркером деградації глюкози є оптична густина розчину за довжини хвилі 228 нм [52, 239, 298, 299, 315, 401, 402], хоча у своїх дослідженнях використовують дві довжини хвилі й різницю значень рН розчинів після стерилізації для оцінки деградації глюкози (228 нм і 284 нм) [298, 299].

На інформаційно-пошуковому етапі було з'ясовано, що біонесумісність ПДР пов'язана з їхнім складом і технологічним процесом [24, 48, 51, 185, 250, 303, 338, 401]. У ПД концепцію біосумісності застосовують для вивчення впливу ПДР на відгук перитонеальних тканин і клітин, морфологію та функції очеревини [77, 338]. Цей термін виник у 1980-х роках, щоб вказувати на сумісність діалізного розчину з тканинами організму [394]. Біосумісність – це здатність системи виконувати функції без спричинення суттєвих побічних реакцій. Біонесумісність розчинів для ПД пов'язують із такими чинниками, серед яких:

- ПДГ, які утворюються під час термічної стерилізації розчинів [51, 185, 186, 202, 208, 215, 231, 233, 237, 289, 303, 334, 338, 352, 367, 371, 401, 402, 404];
- відсутність у розчинах поживних речовин для клітин [371];
- нефізіологічні концентрації глюкози й натрію лактату [185, 186, 202, 208, 215, 219, 231, 250, 288, 289, 294, 313, 317, 334, 371, 394, 403, 404];
- нефізіологічні значення рН для очеревини (від 5,0 до 6,0) [48, 185, 202, 215, 226, 231, 237, 250, 257, 288, 313, 338, 371, 394, 401];
- гіперосмолярність розчинів [185, 187, 202, 215, 288];
- пластифікатори [226, 230, 312, 338];
- інші нез'ясовані чинники [231].

Наслідки біонесумісності проявляються збільшеною вразливістю клітин перитонеальної порожнини, пригніченням ремезотелізації і пошкодженнями очеревини; хронічним запаленням, болем під час введення розчинів в очеревинну порожнину; пошкодженим імунним захистом пацієнта [48, 312].

Питання значення рН традиційних розчинів є достатньо дискусивним. ЄФ ставить вимоги в межах від 5,0 до 6,5 [48, 241], однак більшість публікацій подають цей показник у значно вужчому й кислішому діапазоні від 5,0 до 5,5 і навіть 5,2 [186, 215–217, 227, 237, 239, 240, 257, 318, 325, 339, 352, 371, 380, 393, 410, 413]. L. Martiz зазначає діапазон рН глюкозолактатних розчинів у межах від 5,0 до 5,5 до стерилізації [322]. Також встановлено, що поліпшення функцій очеревини, УФ, а також зменшення утворення судин в очеревині не залежали від значення рН глюкозогідрокарбонатного розчину 5,2 чи 7,4 [226]. Т. Liberek і співавт. твердять, що показник рН 5,2 в поєднанні з натрію лактатом сприяє зниженню внутрішньоклітинного значення рН [226, 313]. З низьким показником рН розчинів пов'язують гостру перитонеальну токсичність, спричинену передусім оксидативним стресом [226], болем під час введення розчину, підвищеною перитонеальною проникністю та індукцією оксидативного стресу [215, 333]. Однак важко сказати до якого ступеня ці ефекти можуть приписуватися значенню рН розчинів окремо чи комбінації низького значення рН та інших чинників біонесумісності: АФІ з буферними й осмотичними властивостями, ПДГ, осмолярності [227]. Значення рН ікодекстринових і глюкозолактатних ПДР у багатокамерних контейнерах також є в кислому діапазоні: від 5,0 до 6,0 і від 5,5 до 6,5 відповідно [227, 239]. Проте більшість авторів схильні до думки, що показник рН біосумісніших ПДР є вищим [227], що розглядають одним із чинників збільшення біосумісності [288]. До того ж, корекція рН традиційного ПДР зі значенням рН 5,2–7,3 суттєво поліпшувала життєздатність нейтрофілів і наближувала її до величини за наявності розчину Фізіоніл 40 (концентрація глюкози була 3,86 % у двох розчинах) [380]. Зниження внутріклітинного значення рН призводить до порушення редокс-потенціалів і відповідно метаболізму в клітині [190, 231].

На етапі фармацевтичної розробки треба обрати й обґрунтувати виробничий процес з урахуванням критичних точок технологічного процесу [7, 8]. Критичними точками у виробництві парентеральних розчинів великого об'єму є: однорідність розчину на стадії приготування розчину, кількісний вміст компонентів, значення рН розчину, мікробне навантаження розчину до стерилізації, час перебування розчину

в реакторі, режим стерилізації (час нагрівання автоклава до температури стерилізації, температура і час стерилізації, час охолодження) тощо [39, 75, 79].

На підставі аналізу літературних джерел можна підсумувати, що величину рН і ПДГ все ж розглядають одними з важливих чинників біосумісності [24, 226, 227, 239, 250, 327, 333, 380, 401, 413]. Тому одним із завдань нашої роботи було підібрати умови стабілізації і стерилізації так, щоб зберегти значення рН розчинів якомога вищим після стерилізації у діапазоні від 5,0 до 6,5, зокрема при значеннях 5,40–5,70 [46].

До того ж, значення рН ПДР коректують, щоб надати розчинам хімічної стабільності й наблизити їхні значення рН до ізогідричності (рН від 7,3 до 7,5) [24, 46, 248]. Для регулювання рН розчинів використовують хлористоводневу кислоту й натрію гідроксид [38, 39, 48, 75, 80, 248]. Використання цих речовин для хімічної стабілізації парентеральних розчинів великого об'єму можна пояснити тим, що катіони натрію та хлорид-аніони є основними йонами організму [38].

Одним з етапів розробки складу й лабораторної технології ПДР є вивчення впливу значення рН до стерилізації та режиму стерилізації у використовуваному автоклаві на величину рН простерилізованого розчину й вміст ПДГ [39, 46, 59, 62, 74, 75, 270]. Крім цього, значення рН розчинів до і після стерилізації необхідно вивчати у взаємозв'язку з кількістю стабілізатора й оцінкою деградації глюкози, а також кількісним вмістом хлорид-йонів [59, 74, 75, 167]. Деградацію глюкози оцінюють прямим спектрофотометричним і потенціометричним методами за визначенням структури спектрів, оптичних густин за певних довжин хвиль і величини рН до і після стерилізації залежно від початкового значення рН розчинів, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату. Зміна рН розчину після стерилізації вказує на деградацію глюкози шляхом фрагментації її молекули з утворенням низькомолекулярних кислот (левулінова, форміатна та інші) [59, 74, 167, 199, 237, 239, 255, 322, 379, 412] (розділи 4 і 6).

Іншими завданнями технологічних та аналітичних досліджень ПДР були виявлення їхніх критичних показників якості, розробка швидких методик визначення кількісного вмісту хлоридів, натрію хлориду, суми йонів кальцію і

магнію; з'ясування взаємозв'язку між кількістю доданого стабілізатора й вмістом хлоридів при різних значеннях рН розчинів до і після стерилізації за допомогою розроблених методик кількісного визначення хлоридів; розрахунок критеріїв прийнятності для показника «Осмолярність» та експериментальне підтвердження того, що виміряні значення осмолярності досліджуваних розчинів є в межах розрахованих критеріїв прийнятності; розробка методик кількісного визначення катіонів у розчинах тощо [73, 74].

Питання деградації глюкози є надзвичайно складним, оскільки існує декілька шляхів перетворень, внаслідок яких утворюються сполуки з різними біологічними властивостями в кількостях на рівні мкмоль [41, 51, 166–168, 237, 239]. Крім цього, дискусійним є і питання, які саме органічні кислоти, що утворюються внаслідок деградації глюкози, знижують значення рН розчинів [166]. Тому з огляду на великі об'єми розчинів, що вводять в організм інтраперитонеально, і те, що одним з основних завдань фармацевтичної розробки ПДР та інфузійних розчинів є зменшення концентрації ПДГ, набувають актуальності дослідження хімічних перетворень глюкози й ПДГ і вибору оптимальних умов стерилізації, за яких ПДГ утворюються найменше (значення рН розчину на стадії приготування розчину й режим стерилізації наповнених контейнерів).

Характеристику лабораторних серій за показниками рН та оптичної густини розчинів наведено у розділі 4.

5-ГМФ розглядають маркером стерилізації глюкозовмісних розчинів [68, 167, 199, 255, 298, 397]. ЄФ і БФ рекомендують для рутинного контролю глюкозовмісних розчинів для ПД визначати 5-ГМФ прямим спектрофотометричним методом, відомим у літературі як метод Вінклера (Winkler), що передбачає утворення забарвленого комплексу толуїдину й барбітурової кислоти з 5-ГМФ і вимірювання оптичної густини забарвленого розчину за довжини хвилі 550 нм [68, 205, 220, 241, 262, 300, 319, 409]. Проте метод Вінклера має істотний недолік: толуїдин визнаний канцерогенною речовиною [397, 409]. Тому цей метод недоцільно використовувати на початкових етапах фармацевтичної розробки розчинів для ПД, коли вимагається

швидке визначення 5-ГМФ у великій кількості зразків для вивчення впливу багатьох фармацевтичних чинників на його вміст (величина рН до стерилізації, режим стерилізації, концентрація глюкози, натрію лактату та ін.). Прямий спектрофотометричний метод без додавання жодного реактиву (розчин порівняння – вода очищена) дає можливість швидко оцінювати вплив стабілізаторів і технологічних чинників на деградацію глюкози за структурою спектра ПДР і величинами оптичних густин за довжини хвилі 228–230 нм і в максимумі поглинання [68, 74, 167, 199].

Відповідно до вимог монографій ЄФ і БФ в розчинах для ПД з усіх відомих ПДГ нормується тільки 5-ГМФ [205, 241]. Вміст інших ПДГ фармакопеями не нормується. Єдиної думки щодо стандартизації кількісного вмісту інших ПДГ в ПДР на сьогодні поки що немає. Однак у багатьох публікаціях наводять дані контролю ПДР за кількісним вмістом глюкозона, 3-ДГ, 3,4-ДГЕ, 5-ГМФ та інших ПДГ після стерилізації і в різних часових точках протягом терміну зберігання цих розчинів [237–239, 257]. Автори вказують, що є велике варіювання концентрацій ПДГ як у групі традиційних розчинів, так і в групі більш біосумісних розчинів для ПД [239, 257]. На нашу думку, такі відмінності можна пояснити впливом низки чинників на концентрацію 3,4-ДГЕ й інших ПДГ: показника рН розчину до стерилізації, кількості камер у контейнері, температури й часу стерилізації та зберігання розчину, а також особливостями технологічного процесу в різних виробників, терміном зберігання розчину тощо.

Низка авторів припускає, що оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм є засобом оцінки деградації глюкози [167, 239, 298, 299, 315, 401]. Kjellstrand P. і співавт. (2004) заявляють, що маркером біонесумісності можна вважати не тільки пригнічення життєздатності клітин за наявності ПДГ, а й скоректовану величину оптичної густини при 228 нм, оскільки вивчення життєздатності клітин пов'язане з спеціальною біологічною лабораторією [74]. Ці автори стверджують, що оптична густина розчину при 228 нм є єдиним показником контролю якості ПДР щодо вмісту 3,4-ДГЕ. Визначення оптичної густини розчинів за довжини хвилі 284 нм не

є надійним засобом контролю якості й безпеки ПДР, тому що цитотоксичність ПДР, на думку багатьох вчених, пов'язана не лише з вмістом 5-ГМФ, а й корелює зі сполуками, що відповідають за поглинання світла за довжини хвилі 228 нм, а саме з 3,4-ДГЕ [299]. Ці автори виявили залежність життєздатності фібробластів L-929 від скоректованої оптичної густини ПДР за довжини хвилі 228 нм:

$$A_{228\text{corr}} = A_{228} - A_{284} \cdot 5,7 - 0,3.$$

Під скоректованою оптичною густиною автори подають зменшення оптичної густини при 228 нм на величину 0,3, спричинену поглинанням світла натрію лактатом у концентрації 40 ммоль/л, і величину оптичної густини за довжини хвилі 284 нм, поділений на 5,7, зумовлену поглинанням 5-ГМФ за довжини хвилі 228 нм [74, 299]. Наші експерименти підтверджують, що значення 0,3 – це величина оптичної густини лактатовмісних розчинів до стерилізації при 228 нм [74, 75, 268]. Тому у власних порівняльних дослідженнях вимірювали оптичну густину розчинів, зумовлену 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ, методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра з детальною оцінкою оптичної густини за довжини «критичних» хвиль: 228–230 нм і максимуму поглинання. Більше того, деградацію глюкози додатково оцінювали потенціометричним методом [59, 74, 75, 77, 78].

Наявні методи кількісного визначення вмісту 5-ГМФ не аналізували з точки зору ризику прийняття неправильного рішення й вимог до $\max\Delta_{As}$. ДФУ подає вимоги до гранично допустимої невизначеності результатів аналізу ($\max\Delta_{As}$) на підставі ризику неправильного висновку про відповідність ЛЗ вимогам специфікації [86]. Рівень надійності 95 % вважають прийнятним. Передбачають, що для кількісного визначення домішок максимально припустима невизначеність аналізу ($\max\Delta_{As}$) не повинна перевищувати 5 % [86]. Тому розроблення методики кількісного визначення 5-ГМФ на основі показника молярного світлопоглинання з урахуванням надійності прийняття рішення про відповідність специфікації було ще одним із завдань дослідження.

Показник «Осмоляльність» («Осмолярність») – це показник якості й безпеки розчинів, пов'язаний із концентрацією розчинених речовин. Національна частина

монографії 2.2.35 ДФУ («Осмоляльність») рекомендує вказувати значення осмоляльності на етикетках інфузійних розчинів і не рекомендує теоретично розраховувати осмоляльність розчинів речовин із великою молекулярною масою і висококонцентрованих розчинів. У цьому разі потрібно визначати осмоляльність за зниженням температури замерзання розчину (кріометричним методом) або тиску пари над розчином [72, 74, 86]. Осмоляльність визначає шлях і спосіб введення розчину. Наприклад, 10 % і 15 % розчини амінокислот для парентерального застосування вводять лише через венозний катетер. Сильно гіпотонічні розчини (осмолярність нижче ніж 160 мосмоль/л) спричиняють гемоліз, а сильно гіперосмолярні – появу болю на місці інфузії і тромбофлебіти. Осмолярність близько 1100 мосмоль/л у дорослих пацієнтів є верхньою межею для введення розчину через периферичні вени. Парентеральні амінокислотні розчини з осмолярністю від 800 мосмоль/л до 900 мосмоль/л потрібно вводити у периферичну вену, а для дітей верхньою межею є величина 650 мосмоль/л [39, 72]. Монографія ДФУ 2.2.35 не подає розподілу препаратів за ступенем «концентрованості» [86]. Крім цього, у Настанові з якості 42-3.2:2004 вказано: якщо на етикетці ЛЗ зазначено його тонічність, то слід контролювати осмолярність. Тому під час розроблення ЛЗ і валідації аналітичних методик обґрунтовують це випробування або в процесі виробництва, або вибіркового тестування серій, або розрахунок цього показника [74, 137]. Тому ще одним завданням дисертаційної роботи було визначення критеріїв прийнятності для показника «осмолярність» та експериментальне підтвердження, що цей показник перебуває в розрахованому діапазоні [48, 74].

Одним із сучасних напрямків вивчення безпечності розчинів для ПД є порівняння базальної цитотоксичності цих розчинів [299, 315], а також визначення кореляцій між цитотоксичністю і фізико-хімічними параметрами цих розчинів. Тому під час виконання дисертаційної роботи вивчали життєздатність клітин за наявності досліджуваних розчинів та ізотонічного розчину натрію хлориду.

Лабораторні серії використовували також для ідентифікації та оцінки ризиків. У фармацевтичному виробництві виявлення ризиків, пов'язаних із якістю і

безпекою ЛЗ, є актуальним питанням. Ці ризики є складовою загальних ризиків у процесі виробництва ЛЗ й розглядають як найістотніший чинник для здоров'я і безпеки пацієнтів [69]. Зазвичай ідентифікація ризиків у процесі виробництва ЛЗ охоплює такі аспекти: стан приміщень і гігієна, потоки персоналу й матеріалів, навколишні умови, специфікації на критичні матеріали, технічні аспекти функціонування обладнання, поведінка продукту (фізичні властивості, контакт ЛЗ з навколишнім середовищем і обладнанням тощо), активність ЛЗ, його токсичність, виявлення несприятливих подій у технологічному процесі [69, 104]. Під час розроблення ПДР також потрібно враховувати такі головні вимоги до технологічного процесу: відтворюваність технології та виключення ризиків, що негативно впливають на процес; надійна система контролю якості в процесі промислового виробництва й зберігання.

Як підсумок, на підставі системного підходу до фармацевтичної розробки складено методологію основних досліджень із врахуванням особливостей ПДР і зазначенням етапів, проведених робіт і отриманих рішень на кожному етапі для того, щоб створити глюкозовмісні розчини для ПД (табл. 2.2).

2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин

Під час технологічних та аналітичних досліджень використовували зареєстровані в Україні такі діючі речовини: натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію хлорид гексагідрат, натрію лактат, натрію гідрокарбонат і глюкози моногідрат.

Специфікації на субстанції натрію хлориду, кальцію хлориду гексагідрату, магнію хлориду гексагідрату, глюкози, натрію лактату, натрію гідрокарбонату розроблено відповідно до монографій ДФУ «Кальцію хлорид гексагідрат», «Магнію хлорид гексагідрат», «Натрію гідрокарбонат», «Натрію хлорид», ЄФ 10 і вимог загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» [87]. Обґрунтування показників якості використаних субстанцій наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.2 – Методологія основних досліджень створення ПДР

Етап	Проведені роботи	Отримані результати
1	2	3
I. Інформаційно-пошуковий	1. Вивчення особливостей ПД. 2. Визначення характеристик складу й технологічного процесу ПДР	Визначено рівень ризику ПДР для пацієнта. Встановлено класи чистоти приміщень для технологічного процесу ПДР. Обрано АФІ й обґрунтовано специфікації на ці АФІ. Опрацьовано методологію створення ПДР
II. Теоретичне обґрунтування складу й технології	1. Проведення аналізу складу зареєстрованих в Україні розчинів для ПД. 2. Розроблення складу: 2.1) вибір і обґрунтування діючих речовин і їх ефективної концентрації; 2.2) підбір стабілізаторів і їх концентрації. 3. Формулювання цільового профілю якості ПДР: 3.1) визначення основних показників якості; 3.2) окреслення критеріїв прийнятності показників якості. 4. Опрацювання блок-схеми технології лабораторних серій	Визначено концентрації діючих речовин. Запропоновано стабілізатори для експериментальних досліджень. Розроблено специфікацію з відповідним обґрунтуванням. Опрацьовано алгоритм і блок-схему технології лабораторних серій
III. Експериментально-технологічний	1. Вивчення порядку розчинення компонентів. 2. Обґрунтування кількості допоміжних речовин на підставі проведених фізико-хімічних і технологічних досліджень. 3. Вивчення впливу фармацевтичних чинників на стабільність розчинів лабораторних серій (рН і оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання), а саме: 3.1) рН до стерилізації; 3.2) концентрації глюкози й натрію лактату; 3.3) режиму стерилізації. 4. Розроблення технології виробництва дослідно-промислових і промислових серій на підставі даних лабораторних серій	Визначено порядок розчинення компонентів і кількість хлористоводневої кислоти для стабілізації розчину. Вивчено вплив рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози й натрію лактату, режиму стерилізації на фізико-хімічні й біологічні показники ПДР (рН, оптична густина розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання, стерильність). Розроблено технологічний процес виробництва дослідно-промислових і промислових серій із зазначенням критичних точок технологічного процесу.

Кінець таблиці 2.2

1	2	3
	5. Опрацювання складу глюкозогідрокарбонатних розчинів	Опрацьовано технологічну документацію на досліджувані ПДР. Вивчено вплив фармацевтичних чинників на характеристики глюкозогідрокарбонатних розчинів.
IV. Експериментально-аналітичний	1. Розроблення альтернативних методик аналізу. 2. Валідація методик контролю якості. 3. Вибіркові дослідження стабільності препаратів у процесі зберігання для визначення термінів придатності	Розроблено методики аналізу. Визначено валідаційні характеристики методик. Узагальнено результати вивчення поведінки ПДР у процесі зберігання
V. Біологічні дослідження	1. Проведення біологічних досліджень препаратів: 1.1) розроблення методики визначення стерильності зразків; 1.2) опрацювання методики визначення життєздатності клітин. 2. Визначення кореляцій життєздатності клітин і показників якості ПДР (рН, оптична густина за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрація натрію лактату й глюкози)	Розроблено методику визначення стерильності досліджуваних зразків. Вивчено життєздатність клітин. Визначено кореляції життєздатності клітин і показників якості досліджуваних ПДР. Розроблено проєкт МКЯ.
VI. Трансфер технології лабораторних серій у технологію дослідно-промислових і промислових серій	1. Апробація методик контролю якості в промислових умовах. 2. Апробація технології в промислових умовах	Рішення про запровадження ПДР у виробництво; рішення про внесення розроблених альтернативних методик до національної частини монографії ДФУ на розчини для ПД

Таблиця 2.3 – Специфікаційні показники якості використаних активних субстанцій з обґрунтуванням

Показник	Вимоги	Обґрунтування
1	2	3
Опис	Зазначені характеристики фізичного стану й кольору субстанції	Відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» і монографій ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Розчинність	Наведені розчинники: вода і 96 % спирт	Розчинність субстанцій у різних розчинниках розглядають як додаткову характеристику їх ідентифікації і чистоти згідно з положеннями загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги наведено в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Ідентифікація	Для неорганічних субстанцій і натрію лактату наводять характерні хімічні реакції; для глюкози поєднують тонкошарову хроматографію з поляриметриєю	Ідентифікацію проводять згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги наведено у монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Питоме оптичне обертання	Від +52,5° до +53,3°, у перерахунку на безводну речовину	Вводять для характеристики оптично-активних сполук відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Методику контролю наведено в монографії ДФУ «Глюкоза»
Прозорість розчину	Розчини субстанцій мають бути прозорими	Обов'язковий показник для субстанцій, використовуваних для приготування парентеральних, очних, назальних і вушних ЛЗ згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Методики контролю наведено у відповідних монографіях ДФУ і ЄФ 2.2.1
Ступінь забарвлення розчину	Розчини субстанцій мають бути безбарвними, за винятком натрію лактату. Забарвлення субстанції натрію лактату має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ ₇	Обов'язковий показник для субстанцій, використовуваних для приготування парентеральних, очних, назальних і вушних лікарських засобів згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Вимоги наведено в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції. Методика контролю наявна в монографії ДФУ і ЄФ 2.2.2, метод II
pH (кислотність та лужність)	Від 6,5 до 9,0 для натрію лактату (вимірювання pH, 2.2.3). Для решту субстанцій використовують напівкількісне індикаторне титрування	Випробування проводять відповідно до положень загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги наведено в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції. Методики контролю наведено в ДФУ 2.2.29

Продовження таблиці 2.3

1	2	3
Супровідні домішки	Сторонні цукри, розчинний крохмаль, декстрини для глюкози; редуковані цукри й цукроза для натрію лактату	Випробування визначає технологічні домішки (напівпродукти й побічні продукти), продукти розкладання, а також у деяких випадках сторонні домішки. Конкретні вимоги наявні в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Неорганічні аніони (сульфати, броміди)	Зазначають верхню межу вмісту: сульфати – не більше ніж 0,01–0,02 % залежно від субстанції; броміди – не більше ніж 0,01–0,05 % залежно від субстанції	Згідно з положеннями загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги є в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Неорганічні катіони (кальцій, магній і лужноземельні метали, цинк, амонію солі)	Зазначають верхню межу вмісту конкретного катіону залежно від природи субстанції	Згідно з положеннями загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги наявні в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на відповідні субстанції
Важкі метали	Вміст важких металів не має перевищувати 0,001 % (10 ppm)	Згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги і методика контролю наведено в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на субстанції та ДФУ 2.4.8
Залізо	Вміст заліза не має перевищувати 0,0002–0,002 % залежно від природи субстанції	Токсичний елемент, котрий потрібно контролювати. Методики наведено у відповідних монографіях
Арсен	Вміст арсену не має перевищувати 0,001 % (10 ppm)	Згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги й методику наведено в монографіях ДФУ і ЄФ 10 на субстанції і ДФУ 2.4.2, метод А
Барій	Повинен бути відсутній за реакцією утворення барію сульфату	Токсичний елемент, котрий потрібно контролювати. Методики наведено у відповідних монографіях
Алюміній	Не більше ніж 0,0001 % (1 ppm) для кальцію хлориду гексагідрату, магнію хлориду гексагідрату; не більше ніж 0,00002 % (0,2 ppm)	Відповідно до монографій ДФУ «Кальцію хлорид гексагідрат», «Магнію хлорид гексагідрат», «Натрію хлорид» вміст алюмінію перевіряють, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу або гемофільтрації
Калій	Не більше ніж 0,05 % (500 ppm)	Відповідно до монографії ДФУ «Натрію хлорид» вміст калію перевіряють, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для парентерального застосування, діалізу або гемофільтрації

Кінець таблиці 2.3

1	2	3
Втрата в масі при висушуванні	Втрата в масі при висушуванні або вміст води не має перевищувати 0,5 %, якщо субстанція не є кристалогідратом. Для кристалогідратів регламентують верхню і нижню межу	Випробування вводять для контролю вмісту летких речовин і/або вологи в субстанції відповідно до загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Конкретні вимоги наявні в монографіях ДФУ і ЄФ 8.5 на відповідні субстанції. Методику контролю наведено в монографії ДФУ, 2.2.32
Сульфатна зола	Не більше ніж 0,1 %	Випробування характеризує загальну мінералізацію субстанції відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Методику контролю наведено в ЄФ 2.4.14
Кількісне визначення	Зазначені межі вмісту основної речовини	Відповідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Методики контролю наведено в монографіях ДФУ і ЄФ на відповідні субстанції
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше ніж 10^2 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) у грамі. Відсутність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	Випробування введене для контролю якості нестерильних субстанцій згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування». Відповідно до монографії ДФУ 5.1.4, N, субстанції належать до категорії 2.
Пірогени	Субстанції повинні бути апірогенні	Випробування введено згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» для субстанцій, використовуваних у виробництві готових ЛЗ, які вимагають відсутності пірогенів, але при цьому не піддаються відповідній процедурі їх видалення. Випробовують згідно з вимогами ДФУ, 2.6.8

2.3 Характеристика й методи контролю якості перитонеальних діалізних розчинів

Згідно з вимогами монографії ЄФ 10 «Peritoneal Dialysis, solution for» 01/2008:0862 розчини для ПД – це препарати для інтраперитонеального застосування, які вміщують електроліти в концентраціях, наближених до їхньої концентрації в плазмі, а також глюкозу в різних концентраціях або інші активні речовини з осмотичними властивостями [42, 48, 241].

Упакуванням для ПДР є полімерні або скляні контейнери. Полімерні контейнери, забезпечені спеціальним з'єднуючим пристроєм, наповнюють об'ємом нижче їхньої номінальної ємкості й розташовують у закритих захисних вторинних упаковках. Контейнери повинні відповідати вимогам монографії «Контейнери для парентеральних лікарських засобів» [241].

Згідно з положеннями монографії на розчини для ПД їхній склад повинен відповідати вимогам, наведеним у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Склад ПДР згідно з вимогами ЄФ 10

Компонент	Концентрація	
	ммоль/л	мекв/л
Йони натрію	125–150	125–150
Йони калію	0–4,5	0–4,5
Йони кальцію	0–2,5	0–5,0
Йони магнію	0,25–1,5	0,5–3,0
Ацетат- і/або лактат- і/або гідрокарбонат-йони	30–60	30–60
Хлорид-йони	90–120	90–120
Глюкоза	25–250	25–250

Гідрокарбонатні ПДР виробляють у двох формах випуску. Натрію гідрокарбонат є в іншому контейнері або окремій камері контейнера, інша камера якого вміщує глюкозу й електроліти. Натрію гідрокарбонат додають до глюкозоелектролітного розчину безпосередньо перед застосуванням [43, 241].

Відповідно до положень монографії ЄФ 10 розчини для ПД зберігають за температури не нижче ніж 4 °С. На етикетці обов'язково повинна бути така інформація: склад розчину, виражений у г/л і ммоль/л; розрахована осмолярність, виражена в мосмоль/л; номінальний об'єм розчину; розчин вільний від бактеріальних ендотоксинів або апірогенний; умови зберігання; розчин не використовують для внутрішньовенного введення; будь-яку невикористану частину розчину повинні викидати [241].

Фізико-хімічні дослідження проводили у відділі контролю якості ДП «Львівдіалік» ДАК «Укрмедпром», «Галичфарм» корпорації «Артеріум», ЗАТ «Інфузія» і ДП «Фарматрейд», кабінеті провізора-аналітика Навчально-виробничої

аптеки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (НВА), випробувальній лабораторії (центральної науково-дослідній лабораторії та лабораторії промислової токсикології) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також на кафедрі аналітичної та екологічної хімії Опольського університету під час стажувань, зокрема для виконання грантових досліджень (підтвердження подано в додатках Б, Е, С).

У роботі використовували такі методи досліджень: хімічний для ідентифікації компонентів, прямий аргентометричний для визначення хлорид-йонів, йодометричний – кількісного вмісту глюкози, комплексонометричний – суми йонів кальцію та магнію), метод ААС для визначення концентрації йонів кальцію, кріометричний (визначення осмоляльності), потенціометричний (вимірювання рН розчинів), ваговий для визначення густини розчинів та інші методи, включно з статистичною обробкою даних.

Ідентифікація. Згідно із заявленим складом розчини для ПД повинні давати нижче наведені реакції. Йони калію – фармакопейна реакція (*b*) на калій; йони кальцію – фармакопейна реакція (*a*) на кальцій; йони натрію – фармакопейна реакція (*b*) на натрій; хлорид-йони – фармакопейна реакція (*a*) на хлориди. Лактат- і гідрокарбонат-йонів ідентифікують одночасно з кількісним визначенням. Враховуючи те, що фармакопейна реакція на магній має чутливість 7,5 мг субстанції в 1 мл води, монографією «Peritoneal Dialysis, solution for» передбачена така реакція на йони магнію: до 0,1 мл розчину титанового жовтого потрібно додати 10 мл води, 2 мл досліджуваного розчину і 1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду; утворюється рожеве забарвлення. Глюкозу ідентифікують таким способом: до 5 мл досліджуваного розчину додають 2 мл розведеного розчину натрію гідроксиду й 0,05 мл розчину міді сульфату; розчин повинен бути голубим і прозорим; нагрівають до кипіння; утворюється червоний осад.

Для досліджень використовували такі прилади: титратор автоматичний «907 Titrand» («Metrohm», Швейцарія), рН-метри: ¹«рН-150 М» (Білорусія) (1), «Aquilon» (Російська Федерація) (2), «Sartorius AG» (Німеччина) (3), Seven Compact рН/ion (Німеччина) (4), «MP-220» (Швейцарія) (11), 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; спектрофотометри: «Specord 210 Plus» (5), Optizen POP (Mecasys Co. Ltd., Корея) (6), «Photometry Hitachi U-2810» (Hitachi High-Technologies Corporation, Японія) (7), «Carry 100» (Agilent Technologies Australia, Австралія) (8), «Carry 50» (Agilent Technologies Australia, Австралія) (9) і Lambda 25 (10) [74].

Проект МКЯ наведено в додатку В.

Кількісне визначення катіонів методом ААС (фармакопейні методи)

Метод ААС застосовують для кількісного визначення вмісту окремих елементів, наявних у ЛЗ [21]. Специфічність методу ААС визначається тим, що атоми аналізованого елемента поглинають характеристичне випромінювання від джерела зі строго дискретними довжинами хвиль, відповідними цьому елементу. Однак можливі перешкоди внаслідок як оптичних, так і хімічних ефектів. Перед початком валідації аналітичної методики треба виявити такі перешкоди і, за можливості, зменшити їхній вплив шляхом використання відповідних засобів. Водні розчини порівняння з різними концентраціями досліджуваного елемента готують у межах діапазону застосування аналітичної методики. Для підтвердження лінійності аналітичної методики потрібно не менше ніж 4 розчини різних концентрацій елемента, які були б рівномірно розташовані в межах діапазону методики. Для кожної концентрації рекомендують не менше ніж 5 вимірювань. На калібрувальному графіку відкладають виміряні оптичні густини як функції концентрацій і будують криву, що описує цю калібрувальну функцію, разом із її довірчими інтервалами. Калібрувальна функція має відповідати вимогам АЦП

¹ Цифри від 1 до 10 означають номер аналітичного обладнання, яке використовували для визначення рН, оптичної густини й стабільності досліджуваних лабораторних серій.

методики. Для валідації аналітичної методики методу ААС і побудови калібрувальної прямої ДФУ рекомендує діапазон від 70 % до 130 % [86].

Вміст йонів натрію повинен бути в межах 97,5–102,5 % від заявленого вмісту. Концентрацію йонів натрію визначають методом ААС (ДФУ, 2.2.23, метод II). Препарат розводять до концентрації йонів натрію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Готують стандартні розчини, використовуючи основний розчин натрію (200 ppm Na). Вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 589,0 нм, застосовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я [205, 241].

Вміст йонів кальцію визначають методом ААС (ДФУ, 2.2.23, метод I). Цей вміст повинен бути в межах 95,0–105,0 % від заявленого вмісту. Препарат розводять до концентрації йонів кальцію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Основний розчин кальцію (400 ppm Ca) використовують, щоб приготувати стандартні розчини. Вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 422,7 нм. Застосовують лампу як джерело радіації і повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я [48, 205, 241].

Вміст йонів магнію визначають методом ААС; його вміст повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту (ДФУ, 2.2.23, метод I). Препарат розводять до концентрації йонів магнію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Основний розчин магнію (100 ppm Mg) використовують для приготування стандартних розчинів. Вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 285,2 нм, застосовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я [48, 205, 241].

Розробка методики кількісного визначення йонів кальцію методом ААС

Йони кальцію кількісно визначали методом ААС (ДФУ 2.2.23) за таких умов: довжина хвилі: 422,7 нм; джерело: лампа на Ca із порожнистим катодом; атомізація: повітряно-ацетиленове полум'я.

Компенсаційний розчин: розчин компонентів, наявних у досліджуваному розчині для визначення йонів кальцію.

Приготування компенсаційного розчину. 80 мл розчину плацебо переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Склад розчину плацебо: натрію хлориду – 0,538 г; 0,508 % розчину магнію хлориду гексагідрату – 1 мл, що еквівалентно 0,00508 г магнію хлориду гексагідрату; 60 % розчину натрію лактату – 0,747 г, що еквівалентно 0,448 г натрію лактату; глюкози моногідрату – 2,5 г; води для ін'єкцій до 100 мл.

Приготування калібрувальних розчинів із вмістом йонів кальцію в діапазоні від 70 % до 130 % від заявленого вмісту:

Стандартний розчин 100 мкг/мл – 5,0 мл стандартного розчину Са 1000 мкг/мл переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

1. Стандартний розчин Са 2,8 мкг/мл: 2,80 мл стандартного розчину Са 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.

2. Стандартний розчин Са 3,4 мкг/мл: 3,40 мл стандартного розчину Са 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.

3. Стандартний розчин Са 4,0 мкг/мл: 4,00 мл стандартного розчину Са 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.

4. Стандартний розчин Са 4,6 мкг/мл: 4,60 мл стандартного розчину Са 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.

5. Стандартний розчин Са 5,2 мкг/мл: 5,20 мл стандартного розчину Са 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.

Приготування досліджуваного розчину: 8,0 мл препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1 і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Вміст йонів кальцію в ЛЗ визначають двома методами (А і Б). За методом А вміст йонів кальцію від заявленого вмісту (у %) розраховують за формулою:

$$X_{Ca,\%} = \frac{A_1 \times 4 \times 100 \times 100}{A_2 \times 40 \times 8 \times 1,25} = \frac{A_1 \times 100}{A_2}, \quad (2.1)$$

де A_1 – значення аналітичного сигналу для випробовуваного розчину;

де A_2 – значення аналітичного сигналу для калібрувального розчину з вмістом йонів кальцію 4,0 мг/л (4,0 мкг/мл);

8 і 100 – розведення 8 мл препарату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок із мг/л у ммоль/л;

1,25 – заявлений вміст йонів кальцію (ммоль/л).

Вміст йонів кальцію від заявленого вмісту (у %) методом Б розраховують за формулою, використовуючи рівняння калібрувальної прямої:

$$X_{Ca,\%} = \frac{X \times 100 \times 100}{40 \times 8 \times 1,25} = X \times 25, \quad (2.2)$$

де X – значення розраховане з калібрувальної кривої, мг/л;

8 і 100 – розведення 8 мл препарату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок із мг/л у ммоль/л;

1,25 – заявлений вміст йонів кальцію, у ммоль/л.

Титриметричні методи

Титриметрія у фармакопейному аналізі – це основний метод кількісного визначення АФІ. Титриметричні методики мають добру збіжність. Стратегічний напрямок ЄФ щодо цих методик пов'язаний із переходом на потенціометричне титрування. Під час валідації цих методик пропонують такий підхід: 7 зразків із точкою кінця титрування, яка є в межах від 20 % до 90 % об'єму бюретки, і проведення контрольного дослідження [20].

Кількісне визначення хлорид-йонів прямим аргентомеричним методом

Британська і Європейська фармакопеї для кількісного визначення хлорид-йонів у ПДР пропонують метод Фольгарда, у якому використовують два титрованих розчини й розчинник дибутилфталат. Цей розчинник захищає срібла хлорид від взаємодії з розчином [59, 70, 74, 205, 241]. Отже, використання методики з двома титрованими розчинами є часозатратним і трудомістким як на початковому етапі фармацевтичної розробки, так і в рутинному контролі якості ЛЗ [59, 70].

Запропоновано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів у напівпродукті й готовій продукції з використанням тільки одного титрованого розчину [59, 74, 78]. Концентрація хлорид-йонів повинна бути в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту [48, 241]. На початковій стадії розробки експериментально порівнювали такі дві методики [59, 267]:

5 мл розчину поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 0,4 мл розчину калію хромату (індикатор) і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

10 мл розчину поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 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 хлорид-йонів, яких в 1 мл розчину повинно бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

Розрахунки можливого кількісного вмісту хлоридів у ПДР з номінальним вмістом хлоридів 95 ммоль/л і 100 ммоль/л: $95 \text{ ммоль/л} \times 35,5 \text{ г/моль} : 1000 = 3,373 \text{ г/л}$, що відповідає вмісту від 3,204 г/л до 3,541 г/л або в межах 95–105 % від заявленого вмісту 95 ммоль/л (3,373 г/л) або $100 \text{ ммоль/л} \times 35,5 : 1000 = 3,55 \text{ г/л}$, що відповідає від 3,373 г/л до 3,728 г/л або в межах 95–105 % від заявленого вмісту 100 ммоль/л (3,55 г/л).

Для наступних досліджень було запропоновано дві методики прямого аргентометричного методу з об'ємом проби 10 мл і фіксацією точки кінця титрування за допомогою індикатора калію хромату й потенціометрично, щоб швидко визначити концентрацію хлоридів у ПДР і з'ясувати закономірності між доданим об'ємом хлористоводневої кислоти на стадії приготування розчинів і зміною вмісту хлоридів [67, 74].

1. Метод Мора: 10 мл розчину поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 0,8 мл розчину калію хромату (індикатор) і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

Особисто автор складала протокол валідації і провалідувала методику прямого аргентометричного титрування з індикаторною фіксацією кінця титрування в Опольському університеті.

2. Потенціометричний метод (на титраторі автоматичному): 10 мл розчину переносять у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 70 мл води очищеної і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату в кількості, яка на (20 ± 5) % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точку кінця титрування розраховують програмним забезпеченням потенціометра.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl^- (хлорид-йонів), яких в 1 мл розчину для ПД повинно бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

Вміст хлорид-йонів (X_1), у ммоль в 1 л розчину, для вищенаведених методик розраховують за такою формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \times K \times 3,545 \times 1000}{10 \times 35,45} = V_1 \times K \times 10, \quad (2.3)$$

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

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

10 – об'єм досліджуваного розчину для титрування, мл.

Під час порівняння результатів визначення кількісного вмісту хлоридів однією та різними методиками до і після стерилізації використовували такі величини й критерії їх прийнятності:

Δ_1 – різниця між експериментально визначеною концентрацією хлоридів при коректованому значенні рН і вихідному значенні рН (від 6,40 до 6,65) за однакових умов виконання методики (одна методика, розчини до стерилізації, розчини після стерилізації).

Δ_2 – різниця між величиною Δ_1 і теоретично розрахованим збільшенням ($\Delta_{\text{теор}}$) хлоридів або навпаки між $\Delta_{\text{теор}}$ і Δ_1 .

Величина Δ_2 має два критерії прийнятності [74]:

1) величина Δ_2 не повинна перевищувати значення критерію незначущості $\Delta_2 \leq 0,51$ %:

$$\Delta_2 \leq 0,32 \times \Delta_{As}; \Delta_2 \leq 0,32 \times 1,6; \Delta_2 \leq 0,51 \% \quad (2.4)$$

2) у разі перевищення критерію незначущості 0,51 %, величина Δ_2 не повинна перевищувати значення повної невизначеності аналізу Δ_{As} [74, 86]

$$\Delta_2 \leq \Delta_{As} \leq 1,6 \% \quad (2.5)$$

Δ_3 – різниця між кількісним вмістом хлорид-йонів, визначених до стерилізації і після стерилізації одним методом, не повинна перевищувати критерію незначущості результату аналітичної методики (форм. 2.4):

$$\Delta_3 \leq 0,32 \times \Delta_{As}; \Delta_3 \leq 0,32 \times 1,6 \%; \Delta_3 \leq 0,51 \%;$$

Δ_4 – різниця між кількісним вмістом хлорид-йонів, визначених до стерилізації (або після стерилізації) різними методиками, не повинна перевищувати критерію незначущості (форм. 2.4): $\Delta_4 \leq 0,32 \times \Delta_{As}; \Delta_4 \leq 0,32 \times 1,6 \%; \Delta_4 \leq 0,51 \%$.

Якщо $\Delta_4 \leq 0,51 \%$ або $\Delta_3 \leq 0,51 \%$, то це означає, що різниця між результатами кількісного вмісту хлорид-йонів одного зразку до стерилізації (або після стерилізації), визначеними різними методиками, або одного зразка до і після стерилізації, визначеними тою самою методикою, є незначущою [74, 86].

Розроблені методики прямого аргентометричного титрування (метод Мора і потенціометричне визначення точки кінця титрування) апробували на лабораторних серіях розчинів для ПД різного складу [67, 74].

Кількісне визначення суми йонів кальцію і магнію комплексонометричним методом

Методики було розроблено, щоб прискорити аналіз на стадії виготовлення розчину. Після визначення суми йонів кальцію і магнію комплексонометричним методом і лише одного катіона (йона кальцію чи магнію) методом ААС можна розрахувати кількісний вміст другого катіона, а також натрію хлориду. На підставі виконаних аналітичних досліджень запропоновано дві методики визначення сумарної концентрації йонів кальцію та магнію для рутинного контролю досліджуваних розчинів у такій редакції [74]:

1. 200 мл досліджуваного розчину вносять у колбу, додають 40 мл аміачного буферного розчину (рН=10), 100 мг індикаторної суміші протравного чорного й титрують 0,05 М розчином динатрію едетату до синього забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, витрачених на титрування проби і контрольного дослідження, повинна бути в межах від 5,70 мл до 6,30 мл за наявності йонів кальцію і магнію в досліджуваному розчині (1,25 ммоль/л \pm 5 %) і (0,25 ммоль/л \pm 5 %) відповідно.

Вміст йонів магнію (X), у мг/л, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V_2 - \frac{X_{Ca} \times 200}{2,004 \times 1000}) \times K_n \times 1,2155 \times 1000}{200} = \left(V_2 - \frac{X_{Ca}}{10,02} \right) \times K_n \times 6,0775 \quad (2.6)$$

де V_2 – об'єм 0,05 М розчину натрію едетату, витраченого на титрування суми йонів кальцію і магнію, у мл;

X_{Ca} – вміст кальцію, у мг/л, знайдений методом ААС;

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

K_n – коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину [74].

2. 100 мл досліджуваного розчину вносять у колбу, додають 20 мл аміачного буферного розчину (рН=10), 50 мг індикаторної суміші протравного чорного й титрують 0,02 М розчином динатрію едетату до синього забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, витрачених на титрування проби й контрольного дослідження, повинна бути в межах від 7,13 мл до 7,88 мл, якщо концентрація йонів кальцію і магнію в досліджуваному розчині становить (1,25 ммоль/л \pm 5 %) і (0,25 ммоль/л \pm 5 %) відповідно.

Якщо використовують першу методику визначення суми кальцію і магнію, то вміст натрію хлориду (X_1), у ммоль в 1 л ПДР, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{(20 \times K_1 \times V_1 - K_2 \times V_2) \times 5,844 \times 1000}{200 \times 58,44} = \frac{20 \times K_1 \times V_1 - K_2 \times V_2}{2} \quad (2.7)$$

де V_1 – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування 10 мл ПДР за методиками кількісного визначення концентрації хлоридів, мл;

V_2 – об'єм 0,05 М розчину динатрію едетату, витраченого на титрування ПДР за першою методикою кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію, мл;

K_1 – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

K_2 – коефіцієнт поправки до молярності 0,05 М розчину динатрію едетату;

200 – об'єм ПДР для титрування за методикою кількісного визначення суми йонів кальцію і магнію, мл.

У разі використання другої методики для визначення суми кальцію і магнію вміст натрію хлориду (X_1), у ммоль в 1 л ПДР, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{(10 \times K_1 \times V_1 - \frac{K_2 \times V_2}{2,5}) \times 5,844 \times 1000}{100 \times 58,44} = 10 \times K_1 \times V_1 - \frac{K_2 \times V_2}{2,5} \quad (2.8)$$

де V_1 – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування 10 мл ПДР за методиками визначення кількісного вмісту хлоридів, мл;

V_2 – об'єм 0,02 М розчину динатрію едетату, витраченого на титрування досліджуваного розчину для ПД за другою методикою визначення кількісного вмісту суми йонів кальцію та магнію, мл;

K_1 – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

K_2 – коефіцієнт поправки до молярності 0,02 М розчину динатрію едетату;

100 – об'єм ПДР для титрування за методикою кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію, мл [74].

Кількісне визначення глюкози за допомогою редоксиметричного титрування натрію тіосульфатом (фармакопейна методика) [241]

Об'єм препарату, еквівалентний 25 мг глюкози, переносять у конічну колбу з притертим горлом місткістю 250 мл, додають 25,0 мл мідно-цитратного розчину Р і кладуть кілька зерен пемзи, підводять зворотній холодильник, суміш нагрівають до кипіння протягом 2 хв і кип'ятять 10 хв. Охолоджують, додають 3 г йодиду калію Р, розчиненого в 3 мл води Р, і обережно невеликими кількостями 25 мл 25 % (м/м) розчину сірчаної кислоти Р. Реакційну суміш титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0,25 мл розчину крохмалю Р, що додають наприкінці титрування. Проводять контрольний дослід із використанням 25,0 мл води Р. Вміст безводної глюкози ($C_6H_{12}O_6$) визначають за допомогою табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Вміст глюкози залежно від об'єму 0,1 М розчину натрію тіосульфату

Об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, мл	Глюкоза безводна, мг
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

Вміст глюкози безводної ($C_6H_{12}O_6$) в 1 мл препарату повинен бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту [241].

Альтернативна методика

2,50 мл (вміст глюкози моногідрату 4,25 %) або 4,00 мл (вміст глюкози моногідрату 2,5 %) або 7,00 мл (вміст глюкози моногідрату 1,5 %) ПДР переносять у конічну колбу об'ємом 100 мл, вносять 17,5 мл або 16,0 мл або 13,0 мл відповідно очищеної води, 25 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію і 20,0 мл 0,05 М розчину йоду. Суміш витримують протягом 10 хв у темноті. Після цього додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти. Отриману суміш титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату за наявності 1 мл розчину крохмалю R як індикатора, доданого в кінці титрування.

Проводять контрольний дослід за наведеною методикою, використовуючи 20,0 мл води очищеної R, 25 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 20 мл 0,05 М розчину йоду.

Вміст глюкози (X_1), у % в розчині ПД від заявленого вмісту, розраховують за такою формулою:

$$X_1 = \frac{(V_{blank} - V_1) \times K \times 0,009008 \times 100 \times 100}{V \times k} = \frac{(V_{blank} - V_1) \times K \times 90,08}{V \times k} \quad (2.9)$$

де V_1 – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого для титрування досліджуваного розчину, у мл;

K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію тіосульфату;

V_{blank} - об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витраченого в контрольному досліді, у мл;

V – об'єм розчину, взятого для кількісного визначення глюкози;

k – коефіцієнт перерахунку (1,36 – для розчинів із вмістом моногідрату глюкози 1,5 %, 2,27 – для розчинів із вмістом моногідрату глюкози 2,5 % і 3,86 – для розчинів із вмістом моногідрату глюкози 4,25 %).

Вміст глюкози повинен становити 95–105 % від заявленого вмісту [241].

Кількісне визначення лактат-йонів потенціометричним методом (фармакопейна методика) [241]. 20 мл препарату переносять у колбу для титрування, додають 10,0 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і 50 мл ацетонітрилу. Проводять потенціометричне титрування (2.2.20), використовуючи 0,1 М розчин натрію гідроксиду як титрант. 1 мл 0,1 М розчин натрію гідроксиду відповідає 0,1 ммоль лактат-йонів. Концентрацію лактат-йонів, у ммоль/л, розраховують за такою формулою:

$$C=(V_2-V_1)\times K_{\text{п(NaOH)}}\times 0,1:20 \times 1000=(V_2-V_1) \times K_{\text{п(NaOH)}}\times 5 \quad (2.10)$$

де V_2 – загальний об'єм 0,1 М розчин натрію гідроксиду, витраченого на титрування суми молочної та хлористоводневої кислот;

V_1 – об'єм 0,1 М розчин натрію гідроксиду, витраченого на титрування хлористоводневої кислоти (у першій точці згину);

$K_{\text{п(NaOH)}}$ – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду.

Вміст лактат-йонів повинен бути в межах від 38 ммоль/л до 42 ммоль/л для ПДР із вмістом лактат-йонів 40 ммоль/л; від 33,25 ммоль/л до 36,75 ммоль/л для ПДР із вмістом лактат-йонів 35 ммоль/л (95–105 % від заявленого вмісту).

Контрольний дослід (для визначення титру 0,1 М розчину натрію гідроксиду): 20 мл води очищеної, вільної від вуглецю діоксиду, переносять у колбу для титрування, додають 10,0 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і 50 мл

ацетонітрилу. Проводять потенціометричне титрування (ДФУ 2.2.20), використовуючи 0,1 М розчин натрію гідроксиду.

Фіксують витрачений об'єм 0,1 М розчин натрію гідроксиду і розраховують коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію гідроксиду:

$$10 \times K_{\text{п(HCl)}} = V_{\text{NaOH}} \times K_{\text{пNaOH}}$$

$$K_{\text{пNaOH}} = 10 \times K_{\text{п(HCl)}} : V_{\text{NaOH}} \quad (2.11)$$

Визначення титру 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти. 0,100 г натрію карбонату Р₀ (точна наважка) розчиняють у 50 мл води Р, додають 0,1 мл розчину метилового оранжевого Р і титрують приготованим розчином кислоти хлористоводневої до появи червонувато-жовтого забарвлення. Кип'ятять протягом 2 хв; розчин знову набуває жовтого забарвлення, охолоджують і продовжують титрування до появи червонувато-жовтого забарвлення. 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої кислоти відповідає 5,3 мг натрію карбонату (Na₂CO₃).

$$K_{\text{п(HCl)}} = V_{\text{NaOH}} \times 5,3 : m, \quad (2.12)$$

де V_{NaOH} – об'єм розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування натрію карбонату;

m – маса натрію карбонату в міліграмах.

Кількісне визначення лактат-йонів методом вискоєфективної рідинної хроматографії (альтернативна методика)

1 мл ЛЗ вносять в мірну колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину рухомою фазою до мітки (досліджуваний розчин).

По 20 мкл досліджуваного розчину і розчину стандартного зразка (СЗ) літію лактату попеременно хроматографують на рідинному хроматографі з УФ-детектором, отримуючи не менше ніж 2 хроматограми для кожного розчину за таких умов:

- колонка з сорбентом октадецилсилілкагель (Nucleosil C₁₈);
- рухома фаза: вода – розчин октиламіну в ацетонітрилі (90:10), рН якої доведено до $7,0 \pm 0,05$ 10 % розчином фосфорної кислоти;
- швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв або 1,0 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі 210 нм.

Час хроматографування ЛЗ повинен бути в 3 рази більший ніж час утримування піку натрію лактату.

Вміст натрію лактату в розчині для перитонеального діалізу (C_x), у ммоль в 1 л розчину, розраховують за формулою:

$$C_x = \frac{S_x \times C_{Li} \times 112 \times 10 \times 10 \times 1000}{S_{Li} \times 96 \times 112} = \frac{S_x \times C_{Li} \times 1041,7}{S_{Li}} \quad (2.13)$$

де S_x – площа піку лактат-йонів на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_{Li} – площа піку лактат-йонів на хроматограмі розчину СЗ літію лактату;

C_{Li} – концентрація літію лактату в розчині СЗ (г/100 мл);

112 – молярна маса натрію лактату;

96 – молярна маса літію лактату;

10 і 10 – розведення ЛЗ (1 мл до 10 мл) і перерахунок на концентрацію г в 1 л розчину з г в 100 мл розчину;

1000 – перерахунок із моль/л на ммоль/л.

Вміст лактат-йонів у розчині для перитонеального діалізу повинен бути в діапазоні 95–105 % від заявленого вмісту [48, 241].

Примітки. 1. Приготування СЗ літію лактату. 0,04 г L-літію лактату (фірма “Sigma-Aldrich”, кат. номер 27848-80-2 або аналогічний) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл рухомої фази, доводять об’єм розчину рухомою фазою до мітки і перемішують. 2. Приготування 2 % розчину октиламіну в ацетонітрилі. 2 мл октиламіну вносять у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об’єм до мітки ацетонітрилом. 3. Приготування 10 % розчину фосфорної кислоти. У мірну колбу місткістю 100 мл вносять 50 мл води і 10 мл кислоти фосфорної концентрованої, доводять об’єм розчину до мітки і перемішують.

Методики визначення рН, густини і осмоляльності розчинів

Показник рН розчинів до стерилізації, після стерилізації та в різних часових проміжках протягом зберігання для вивчення стабільності вимірювали потенціометрично за температури в інтервалі від 20 °С до 25 °С за ДФУ, 2.2.3 [74, 86, 88]. Для калібрування рН-метрів використовували буферний розчин зі значенням

pH 4,01 та ще один або два буферні розчини зі значеннями pH 6,87, 7,00, 9,18, 10,01. У досліджуваній розчин занурювали електроди рН-метра і визначали значення рН у таких самих умовах, що і для буферних розчинів [48, 59]. рН глюкозолактатних розчинів для ПД повинно бути в межах від 5,0 до 6,5, а глюкозогідрокарбонатних – у межах від 6,5 до 8,0.

Відносну густину розчинів визначали згідно з методикою ДФУ (2.2.5) за допомогою пікнометра [74, 86].

Фактичну осмоляльність ПДР вимірювали на приладі «Osmomat», попередньо прокаліброваному за допомогою води й стандартних розчинів зі значенням осмоляльності 300 і 850 мосмоль/кг. Вимірювали осмоляльність кожного розчину 3–4 рази [74].

Апробація методики кількісного визначення 5-ГМФ методом Вінклера

На підставі даних наукової літератури і власних досліджень було модифіковано методику визначення 5-ГМФ за ЄФ, зокрема визначено склад компенсаційного розчину, про що не вказано в монографії ЄФ на розчини для ПД.

До досліджуваного розчину, що вміщує 25 мг глюкози (до 0,65 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 42,5 мг/мл, 1,10 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 25 мг/мл, 1,85 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 15 мг/мл), додають 5,0 мл 10 % розчину *p*-толуїдину в 2-пропанолі (100 г/л), який вміщує 10 % (об'єм/об'єм) безводної оцтової кислоти, і 1,0 мл 0,5 % розчину кислоти барбітурової. Визначають оптичну густину реакційної суміші, використовуючи компенсаційний розчин такого складу: 0,65 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 42,5 мг/мл, або 1,10 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 25 мг/мл, або 1,85 мл розчину з вмістом глюкози моногідрату 15 мг/мл, 5,0 мл 10 % розчину *p*-толуїдину в 2-пропанолі (100 г/л), що вміщує 10 % (об'єм/об'єм) безводної оцтової кислоти, і 1,0 мл води очищеної.

Оптична густина (ДФУ, 2.2.25) суміші, визначена за довжини хвилі 550 нм, не повинна перевищувати оптичної густини розчину порівняння, приготовленого з використанням 10 мкг 5-ГМФ в об'ємі води, який дорівнює об'єму взятого

досліджуваного розчину й таких самих кількостей реактивів. Визначають оптичну густину реакційної суміші, використовуючи компенсаційний розчин такого складу: 0,65 мл, або 1,10 мл, або 1,85 мл води очищеної, які містять 10 мкг 5-ГМФ, 5,0 мл 10 % розчину *p*-толуїдину в 2-пропанолі (100 г/л), який вміщує 10 % (об'єм/об'єм) безводної оцтової кислоти, і 1,0 мл води очищеної.

Розробка методики кількісного визначення 5-ГМФ методом прямої спектрофотометрії (метод White)

Спектрофотометричний метод аналізу широко використовують у фармацевтичному аналізі для ідентифікації та кількісного вмісту діючих речовин і визначення домішок у ЛЗ [245]. Положення максимуму в спектрі поглинання є важливою оптичною характеристикою речовини, оскільки спектр поглинання характеризує природу речовини. Зміна складу й будови речовин викликає відповідні зміни спектральних характеристик [14]. Визначали спектр поглинання ПДР у діапазоні від 220 нм до 400 нм та оптичну густину за довжин хвиль від 228 нм до 232 нм і від 272 нм до 285 нм відповідно в кюветі з товщиною шару рідини 10 мм [26, 35, 66, 82].

Спектри поглинання являють собою адитивну суму поглинання ізольованих і спряжених хромофорних систем. Спряження одного хромофору з іншим сприяє батохромному зсувові [14]. Серед спряжених систем є еноновий хромофор молекули 3,4-ДГЕ і кільце фурану в молекулі 5-ГМФ. У процесі поступового відщеплення молекул води від глюкози утворюються сполуки з різною кількістю подвійних зв'язків. До того ж, чим більше спряжених подвійних зв'язків у молекулі, тим більший батохромний зсув довжини хвилі максимуму поглинання речовини. Наприклад, молекула пероксидів жирних кислот з максимумом поглинання за довжини хвилі 233 нм містить два спряжені подвійні зв'язки. Продукти пероксидного окиснення ліпідів, що містять три спряжені подвійні зв'язки, мають максимум поглинання за довжини хвилі від 260 нм до 280 нм. Ретиналь, молекула якого містить шість спряжених подвійних зв'язків, характеризується максимумом поглинання за довжини хвилі 360 нм [57].

У наших дослідженнях аналітичними довжинами хвиль прямого спектрофотометричного методу були: від 228 нм до 230 нм і від 272 нм до 286 нм, тому що максимум поглинання 3,4-ДГЕ перебуває в діапазоні від 228 нм до 230 нм, а максимуми поглинання 5-ГМФ є у межах від 228 нм до 230 нм і від 278 нм до 286 нм [26, 27, 35, 57, 74, 167, 273, 298, 299]. 228 нм є типовою характеристикою спектра ненасичених α,β -дикарбонільних сполук [315]. Оптична густина ПДР за довжини хвилі 284 нм зумовлена найбільшою мірою 5-ГМФ [167, 273, 298, 299]. Дещо ширший діапазон від 272 нм до 286 нм було обрано, оскільки в технологічних і аналітичних дослідженнях спостерігали гіпсохромний зсув максимуму поглинання розчинів, якщо показник рН розчинів до стерилізації підвищували [26, 35, 74].

Спектр розчинів визначали методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці (ДФУ, 2.2.25). Ультрафіолетовий спектр поглинання препарату в діапазоні від 200 нм до 360 нм повинен мати максимуми поглинання за довжини хвилі від 272 нм до 286 нм. Допускається відсутність максимуму поглинання. Одночасно визначали оптичну густина при 228 нм, 229 нм і 230 нм і в максимумі поглинання.

Розробка методики визначення стерильності

Препарат має бути стерильним. Випробування проводили згідно з вимогами ДФУ, 2.6.1 [79, 86]. Кількість ЛЗ для висівання на кожне живильне середовище має відповідати табл. 2.6.1–2 (ДФУ 2.0, 2.6.1), а мінімальна кількість контейнерів для аналізу – табл. 2.6.1-3 (ДФУ 2.0, 2.6.1). Об'єм зразка для випробування залежить від кількості контейнерів у серії та об'єму ЛЗ в одному контейнері. Відповідно до вимог ДФУ, для випробування на стерильність потрібно відібрати 10 % контейнерів від серії, але не менше ніж 4, об'єм зразка для висівання на кожне живильне середовище для контейнерів, що містять більше ніж 100 мл, має становити 10 % від вмісту контейнеру, але не менше ніж 20 мл. З урахуванням вимог ДФУ 2.0 й обмежень, що пов'язані з малою кількістю контейнерів у лабораторній серії, для контролю стерильності зразків було запропоновано таку методику: 100 мл вмісту контейнера пропускають крізь 2 мембранних фільтри каністр «Стерітест» ТЗНААВ

210 (по 50 мл на кожне середовище), після закінчення фільтрації в одну каністру вносять 100 мл тіогліколевого середовища, в іншу – 100 мл соєво-казеїнового бульйону. Мембранні фільтри не відмивають у зв'язку з відсутністю в складі зразків речовин із виразною протимікробною дією [79, 86].

Придатність методики перевіряли й стерильність розчинів визначали в асептичних умовах відповідно до вимог ДФУ 2.0. Заходи, вжиті для попередження мікробного забруднення, не впливали на мікроорганізми, які могли б бути виявлені в зразку. Умови випробування регулярно контролювали шляхом аналізу проб, відібраних відповідним чином у робочій зоні, паралельним проведенням негативних контрольних дослідів [79, 86].

2.4 Валідація аналітичних методик кількісного визначення

Валідація – це задокументований процес того, що методика виконується ефективно [139, 276]. Аналітичні методики, включно з методиками фармакопейних монографій, треба валідувати, тобто перевіряти експериментально й відповідно задокументувати придатність аналітичної методики для конкретного завдання [20, 86, 375]. Валідація аналітичної методики полягає в постановці завдання, плануванні й проведенні експериментальних досліджень для того, щоб одержати валідаційні характеристики, порівняти їх із критичними значеннями й отримати висновок про те, що методика придатна для вирішення поставленого завдання [276, 279]. Тому валідація методики обов'язково передбачає формулювання й обґрунтування критеріїв прийнятності [20, 86].

Аналітичні методики валідували з урахуванням підходу ДФУ: застосування нормалізованих координат, принципу незначущості, повної відносної невизначеності методики, лінійної статистичної моделі, практичної незначущості систематичної похибки тощо. Нормалізовані координати дають змогу сформулювати єдині критерії прийнятності валідаційних характеристик незалежно від концентрації речовин, що аналізуються, і методу аналізу [86].

Невизначеність аналітичної методики ГЛЗ має бути незначущою проти допусків вмісту (доказовий підхід). У цьому разі вона не впливає на коректність прийняття рішення про якість ГЛЗ. Під час валідації методики використовують поняття практичної незначущості систематичної похибки δ . Систематичну похибку δ вважають практично незначущою для розв'язання поставленого завдання контролю якості ЛЗ, якщо вона є незначущою проти максимально допустимої невизначеності методики $\max\Delta A_s$:

$$\delta (\%) \leq \max \delta = 0,32 \times \max\Delta A_s \quad [86]. \quad (2.14)$$

Аналітичні методики валідували згідно з вимогами керівництва ІСН Q2 (R1) і ДФУ [86, 276]. Випробуваними валідаційними характеристиками були специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон визначення і робастність [276, 279]. Величини валідаційних характеристик повинні відповідати заявленому аналітичному цільовому профілю (АЦП) методики [278, 301, 366]. АЦП використовують, щоб описати вимоги до методики для визначення критичних показників якості ЛЗ [278, 279, 366, 372].

Відповідно до ІСН Топіс Q2 (R1) і ДФУ *специфічність* означає здатність методики оцінювати аналіт за наявності інших компонентів ЛЗ, серед яких можуть бути АФІ, допоміжні речовини, продукти розкладу АФІ або допоміжних речовин [86, 276]. Специфічність аналітичної методики вважають підтвердженою, якщо ні розчинник, використаний під час пробопідготовки, ні реактиви, ні компоненти плацебо (суміш усіх компонентів ЛЗ, за винятком досліджуваного) не впливають на кінцевий результат [15].

Лінійність. Для оцінки лінійності аналітичних методик використовували такі валідаційні характеристики: коефіцієнт кореляції (r), залишкове стандартне відхилення (s_0), величину вільного члена (a) регресійної прямої. Лінійність перевіряють у діапазоні концентрацій 80–120 % від заявленого вмісту [15, 86, 276, 375], а для методу ААС – у діапазоні від 70 % до 130 % [21].

Вимоги до коефіцієнта кореляції (r). Концентрації у вивченні лінійності методики характеризують стандартним відхиленням s_y (%), яке розраховують за формулою:

$$s_y(\%) = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (2.15)$$

де X_i – концентрація i -розчину, у відсотках;

\bar{X} – середня концентрація розчинів;

n – обсяг вибірки (кількість точок регресійної прямої) [86].

Відповідно до вимог ДФУ [86] методики кількісного визначення валідують у діапазоні від 80 % до 120 % із кроком 5 % для не менше ніж 9 точок [19]. Для розрахунку коефіцієнта кореляції і його критерію використовували такі формули:

$$r = \sqrt{1 - \frac{s_0^2}{s_y^2}} \quad (2.16)$$

$$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta A_s}{s_y \times t(95\%; n-2)} \right)^2} \quad (2.17)$$

З урахуванням вимог до залишкового стандартного відхилення (s_0) коефіцієнт кореляції (r) для розрахованої регресійної прямої останній повинен бути не менший ніж розраховане значення 0,9981:

$$r \geq \sqrt{1 - \frac{0,84^2}{13,69^2}} \geq 0,9981 \quad (2.18)$$

Вимоги до залишкового стандартного відхилення (s_0) [86]

Довірчий інтервал розкиду точок навколо прямої дорівнює добутку критерію Стьюдента на залишкове стандартне відхилення (s_0) по осі абсцис і не має перевищувати гранично допустимої невизначеності аналізу за числа ступенів свободи $\nu = n - 2$:

$$\frac{s_0}{b} \times t(95\%, n-2) \leq \Delta_{A_s}. \quad (2.19)$$

Вимоги до вільного члена (a) залежності для розрахованої регресійної прямої

Як зазначено в ДФУ [86], внесок вільного члена (a) залежності для розрахованої регресійної прямої у невизначеність результату аналізу повинен бути незначним порівняно з максимально допустимою невизначеністю аналізу ($\max \Delta_{As} = 1,6\%$) при межах вмісту АФІ від 95 % до 105 % від заявленого вмісту в ЛЗ:

$$|a| \leq \frac{0,32 \times 1,6\%}{1 - \frac{80}{100}}; |a| \leq |2,6\%| \quad (2.20)$$

Доцільно вивчати лінійність аналітичної методики одночасно з прецизійністю і правильністю [19].

Прецизійність. Прецизійність аналітичних методик розглядають на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність і відтворюваність [15, 86, 245, 276].

Збіжність оцінювали за допомогою стандартного відхилення (SD) або відносного стандартного відхилення (RSD) для усередненого результату трьох або шести визначень концентрації компонента у кожному модельному розчині чи препараті для вивчення лінійності методики одним аналітиком [245, 276, 306, 356].

Вимоги до прецизійності. Однобічний довірчий інтервал Δz не повинен перевищувати максимально допустимої невизначеності аналізу Δ_{As} :

$$\Delta z \leq \Delta_{As}, \Delta z = s_z(\%) \times t(95\%, n-1) \quad (2.21)$$

$$s_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \quad (2.22)$$

де s_z –SD розраховане для співвідношень «знайдено/введено» (Z_i) для всіх дев'яти модельних розчинів, що використовували у вивченні лінійності аналітичної методики;

t – однобічний критерій Стьюдента для ймовірності 95 % і числа ступенів свободи $\nu = n-1$;

n – кількість точок прямої.

Правильність. Правильність оцінювали за двома показниками: критерієм статистичної незначущості або критерієм практичної незначущості, якщо перший

із них не відповідає вимозі [86].

Критерій статистичної незначущості. Систематичну складову невизначеності (δ) можна охарактеризувати відмінністю середнього значення для співвідношення "знайдено/введено" від 100 %. Систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, якщо відхилення від 100 % не перевищує його довірчого інтервалу:

$$\delta\% \leq \frac{\Delta z}{\sqrt{n}} \quad (2.23)$$

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100| \quad (2.24)$$

де Δz – однобічний довірчий інтервал, обчислений за формулою:

$$\Delta z = s_z (\%) \times t(95\%, n-1), \quad (2.25)$$

де n – кількість точок прямої.

Критерій практичної незначущості. Якщо вище вказане співвідношення не відповідає заявленому критерію статистичної незначущості, то використовують критерій практичної незначущості, значення якого не повинно перевищувати величину, розраховану за формулою:

$$\delta\% \leq 0,32 \times \Delta A_s. \quad (2.14)$$

Робастність. Ця валідаційна характеристика пов'язана з достовірністю аналізу за навмисних змін у параметрах аналітичної методики. Серед таких варіацій можуть бути різні аналітики, стабільність аналітичних розчинів, різне обладнання, неоднакові довжини хвиль при спектрофотометричному методі тощо [276, 356]. За своєю суттю, робастність пов'язана з внутрішньолабораторною прецизійністю [15, 86]. Вважають, що кількість індикатора, температура, значення рН або швидкість титрування є змінними параметрами для титриметричних методів [15].

Межа виявлення (МВ) – це валідаційна характеристика, яку розраховують за допомогою такої формули [86]:

$$MB = \frac{3,3 \times s}{b} \quad (2.26)$$

де s – SD вільного члена лінійної залежності;

b – кутовий коефіцієнт для розрахованої регресійної прямої.

Межа кількісного визначення (МКВ) – валідаційна характеристика, яку можна розрахувати за допомогою формули [86]:

$$МКВ = \frac{10 \times s}{b} \quad (2.27)$$

де s – SD вільного члена лінійної залежності;

b – кутовий коефіцієнт для розрахованої регресійної прямої.

Відтворюваність аналітичної методики здебільшого оцінюють у різних лабораторіях [15, 245].

2.5 Вивчення життєздатності клітин

Останнім часом для оцінки безпечності ксенобіотиків, зокрема ЛЗ, використовують альтернативні тести *in vitro* і культури клітин замість тварин [78, 96].

Дослідження життєздатності клітин проводили в ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН» під керівництвом провідного наукового співробітника лабораторії промислової токсикології і гігієни праці доктора біологічних наук Н. М. Дмитрухи.

За рекомендаціями International Organization for Standardization, Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods та інших міжнародних організацій токсичну дію хімічних речовин досліджують в умовах *in vitro* на культурі клітин, яка є високо збалансованим гомеостатичним механізмом і відповідає на зовнішні подразники різними шляхами. Культури клітин використовують як об'єкти в токсикологічних дослідженнях через їхню гомогенність, тривалий термін життя, підвищену здатність до поділу. Під час дослідження клітинних культур проводиться порівняльна експрес-оцінка токсичності хімічних речовин і вивчається порушення обміну речовин у клітині, цито- і органелотоксичність хімічних речовин, їхні мутагенні й канцерогенні ефекти тощо [170].

Тестування *in vitro* зменшує використання тварин [96, 223, 382, 388]. Останнім часом створено великий банк клітинних ліній різного походження стосовно органу чи виду. Найчастіше культури клітин отримують зі злоякісних пухлин або нормальних людських чи тваринних тканин зі зміненим каріотипом, які набули здатності до необмеженого росту й розмноження [77, 223].

Для дослідження використовували культури клітин *Vero* й *HepG* і спеціальне обладнання: ламінарний бокс, мікроскоп бінокулярний, термостат із 5 % CO₂, центрифуга з ротором для планшетів, ІФА-рідер 96-лункових планшетів (Tecan's Sunrise absorbance microplate reader), дозатори піпеткові одно- і багатоканальні перемінного об'єму від 1 мкл до 1000 мкл, камера Горяєва, ваги електричні лабораторні, холодильник побутовий електричний із морозильною камерою, рН-метр (похибка вимірювань ±0,01 одиниць рН) [77].

Клітини культивували в поживному середовищі RPMI 1640 (Sigma, США) з вмістом 4 ммоль/л L-глутаміну, 10 % сироватки ембріональної телячої (Sigma, США) і 40 мкг/мл гентаміцину (Nemofarm AD, Serbia) у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂ за температури 37 °С. Середовище змінювали кожні 2 доби. По 100 мкл суспензії клітин у концентрації 1×10⁵ клітин/мл вносили в кожну лунку 96-лункового планшета і проводили інкубацію протягом 24 год для адгезії клітин та утворення моношару в лунках. Потім у кожну лунку вносили по 100 мкл кожного нативного ПДР або відповідного розведення цього розчину, нативного 0,9 % розчину натрію хлориду або його розведення у двох повторах для кожного нативного розчину і його розведення. У контрольні лунки додавали по 100 мкл культурального середовища без препарату. Планшети інкубували в CO₂-інкубаторі за температури 37 °С впродовж 24 год. Після цієї інкубації визначали життєздатність клітин.

Згідно з сучасними даними треба ретельно підбирати методику, щоб визначити життєздатність клітин [348, 398]. Цитотоксичну дію досліджуваних ПДР оцінювали за допомогою МТТ-тесту для визначення метаболічної і мітохондріальної активності, тесту поглинання вітального барвника НЧ для визначення лізосомальної активності й тесту із СРБ для визначення здатності клітин

до проліферації і синтезу білків [77, 78, 192, 194].

МТТ-тест належить до проліферативних метаболічних тестів. В основі цього тесту лежить здатність редуктаз цитозоллю живих клітин, зокрема НАДН- і НАДФ-залежних, ферменту мітохондріальної мембрани сукцинатдегідрогенази, і дегідрогеназ, пов'язаних з ендоплазматичним ретикуломом, ендосомами/лізосомами і цитоплазматичною мембраною відновлювати жовту сіль МТТ до фіолетових кристалів формагану з ліпофільними властивостями [77, 191, 332, 385, 388, 398]. За інтенсивністю фіолетового забарвлення в цитоплазмі можна судити про рівень мітохондріальної активності (дихання), що є показником функціональної активності, мітохондріальної цілісності й життєздатності клітини. Чим більша кількість формагану виявлена, тим більша кількість життєздатних і метаболічно активних клітин [77, 82, 191, 194, 267, 296, 314, 332, 347, 348, 385, 398, 399, 404]. На реакцію відновлення МТТ до формагану впливають концентрація глюкози й показник рН [347], активні форми кисню [191] й інші сполуки [399].

НЧ-тест оцінює проникність мембран і активність лізосом клітин [82, 192, 267, 314, 348, 361]. Цей тест ґрунтується на здатності живих клітин поглинати й нагромаджувати барвник НЧ у лізосомах. Катіонний барвник ($K_a=6,5$) проникає через клітинні мембрани живих клітин методом пасивної дифузії при фізіологічному значенні рН [323, 335, 361, 388]. У матриксі лізосом НЧ зв'язується електростатичними зв'язками з аніонними або фосфатними групами. Крім цього, через нижче значення рН у лізосомах ($pH \leq 5$) [192, 203, 335], барвник заряджається й залишається всередині лізосом. Цей барвник екстрагується слабкими розчинами. Оптичну густину цих розчинів вимірюють за допомогою спектрофотометра. Пошкодження лізосом призводить до зниження накопичення барвника, що є ознакою зниження життєздатності клітин [192, 267, 323, 335, 348, 361]. Процес поглинання лізосомами слабких основ рН-залежний [335].

В основі випробування із СРБ лежить здатність цього аніонного барвника взаємодіяти з білками клітин, що дозволяє визначити здатність клітин синтезувати білки й ступінь проліферації клітин і відповідно їхню життєздатність [78, 82, 296,

337, 347, 399].

Кількість життєздатних клітин у трьох тестах визначали за формулою:

$$\text{КЖК} = \text{ОГ}_{\text{ДК}} / \text{ОГ}_{\text{КК}} \times 100 \%, \quad (2.28)$$

де КЖК – кількість життєздатних клітин (%);

$\text{ОГ}_{\text{КК}}$ – оптична густина вмісту в лунках з досліджуваними ПДР, або 0,9 % розчином натрію хлориду, або їхніми розведеннями;

$\text{ОГ}_{\text{ДК}}$ – оптична густина в контрольних лунках із культуральним середовищем [77, 78, 267].

Для характеристики залежності між цитотоксичною дією досліджуваних розчинів для ПД *in vitro* і їхнім складом було проведено статистичний кореляційний аналіз двох рядів результатів і визначено коефіцієнти кореляції між показниками досліджуваних ПДР і життєздатністю клітин. Для оцінки взаємозв'язку (кореляції) (r) між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів використовували таку класифікацію: $0 < /r/ \leq 0,2$ – дуже слабка кореляція; $0,2 < /r/ \leq 0,5$ – слабка кореляція; $0,5 < /r/ \leq 0,7$ – середня кореляція; $0,7 < /r/ \leq 0,9$ – сильна кореляція; $0,9 < /r/ \leq 1,0$ – дуже сильна кореляція. Від'ємні значення коефіцієнта кореляції свідчать про обернено пропорційний (негативний) зв'язок, тоді як його позитивні значення – про прямопропорційний зв'язок між величинами [10, 77, 78, 267].

Подібну класифікацію використовували дослідники L. Vajrabhaya і S. Korsuwannawong: $0 < /r/ < 0,25$ – незначна кореляція; $0,25 < /r/ < 0,5$ – слабка (задовільна) кореляція; $0,5 < /r/ < 0,75$ – середня (помірна) кореляція; $0,75 < /r/ < 0,9$ – добра кореляція; $0,9 < /r/ < 1,0$ – висока кореляція [398].

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано методологію створення ПДР для лікування хворих на ХХН V стадії. Запропоновано план експериментальних досліджень щодо створення ПДР із використанням ПАТ і лабораторних серій для опрацювання їхнього складу, технологічного процесу, методик контролю якості напівпродуктів і готової

продукції. Методологію скеровано на розширення знань про функціональні характеристики розчинів для ПД і параметри їх технологічного процесу.

2. В основу розробки складу й технології розчинів для ПД покладено принцип максимально можливого збереження значення рН простерилізованого розчину в межах від 5,40 до 5,70 і мінімально можливого вмісту ПДГ з одночасним забезпеченням стерильності ГЛЗ для запобігання розвитку запального процесу очеревини, зокрема хімічного перитоніту. Наведені ризики небезпеки ПДР для пацієнтів і головні причини їхньої біонесумісності з очервиною.

3. Встановлено, що у фармацевтичному виробництві використовують приміщення потрібних класів чистоти, спеціально розроблені режими стерилізації, АФІ відповідної якості (натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію хлорид гексагідрат, натрію лактат, глюкози моногідрат), щоб забезпечити якість розчинів для ПД. Обґрунтовано специфікаційні показники якості АФІ, які використовують у виробництві розчинів для ПД (опис, розчинність, ідентифікація, питома оптичне обертання для оптично активних сполук, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, рН, супровідні домішки, зокрема неорганічні аніони і катіони, арсен, барій, алюміній, калій, важкі метали, залізо, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, кількісне визначення, мікробіологічна чистота, пірогени, вміст алюмінію).

4. Наведено альтернативні аналітичні методики для використання під час розробки ПДР і контролю якості готової продукції. Запропоновано методику ААС для контролю кількісного вмісту катіонів кальцію; методику прямого аргентометричного методу для кількісного визначення хлорид-йонів; методику комплексонометричного титрування для визначення суми йонів кальцію і магнію для міжопераційного контролю; методику кількісного визначення глюкози йодометричним методом; методику кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії; методику для визначення осмолярності кріоскопічним методом; методику визначення стерильності простерилізованого продукту.

5. Наведено підхід до валідації аналітичних методик із вивченням валідаційних характеристик і їх критеріїв прийнятності: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність, діапазон застосування методики. Лінійність методики потрібно оцінювати коефіцієнтом кореляції, залишковим стандартним відхиленням, вільним членом і кутовим коефіцієнтом для розрахованої регресійної прямої. Прецизійність методики необхідно вивчати на рівні збіжності й внутрішньолабораторної прецизійності за допомогою оцінки SD і RSD та однобічного довірчого інтервалу. Правильність потрібно оцінювати критерієм статистичної і практичної незначущості.

6. Встановлено, що тести з МТТ, НЧ і СРБ є найприйнятнішими для вивчення життєздатності клітин *Vero* і *HepG2* за наявності досліджуваних ПДР. Тест із МТТ визначає метаболічну й мітохондріальну активність клітин, НЧ – лізосомальну активність, СРБ – здатність клітин до синтезу білка.

Результати досліджень розділу 2 висвітлено в таких публікаціях:

1. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 5. С. 84–89.

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

3. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 5. С. 94–101.

4. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 2. С. 31–37.

5. Гудзь Н. І. Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів у полімерній упаковці. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали конференції, яка відбулася у межах VII з'їзду фармацевтів України. м. Харків, вересень 2010 р. (електронна версія).

6. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010 р. Львів, 2010. С. 319.

7. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012 р. Львів, 2012. С. 468–469.

8. 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.

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

10. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

11. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.

12. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Сувала О. І. Передумови фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 82–85.

13. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Ключові етапи фармацевтичної розробки розчинів перитонеальних діалізних розчинів. Матеріали VI конгресу Південно-Східного Європейського медичного форуму і XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Одеса, 9–12 вересня 2015 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2015. С. 266.

14. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

15. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.

16. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 90–91.

17. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Корытнюк Р. С. Осмоляльность как важный показатель качества парентеральных лекарственных форм и растворов для диализной терапии. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 122–123.

18. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу. Матеріали XVI конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. м. Київ, 18–23 серпня 2016 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2016. С. 83.

19. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25.

20. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 41–45.

21. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15, № в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных 3. С. 101–109.

22. Гудзь Н. И., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63.

23. Гудзь Н. И., Філіпська А. М. Элементы стандартизации та контролю якості лабораторних серий перитонеальных діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 4–12.

24. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.

25. Гудзь Н. И., Филиппская А. М., Лагутина О. С., Коротнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородаминоном В. *Вестник фармации*. 2017. № 4 (78). С. 59–66.

26. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 34–42.

27. Гудзь Н. І. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: збірник наукових праць. Вип. 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 166–167.

28. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899.

29. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxiliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68.

30. 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.

31. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44.

32. Hudz N. Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation*: abstract book of the International conference, Kaunas, 3 May 2019. Kaunas, 2019. P. 24.

33. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Ниркова недостатність є причиною госпіталізації близько 23 % пацієнтів нефрологічного профілю [177]. У світі з 1990 року до 2010 року смертність від ХХН зросла приблизно на 82 % [181]. Статистичний облік показників нефрологічної допомоги в Україні започатковано в 1971 році [154]. В Україні відбуваються позитивні зміни надання спеціалізованої допомоги пацієнтам нефрологічного профілю. У 2002 році було створено Інститут нефрології Національної академії медичних наук України, якому делегували функції головної установи в країні. Цей інститут запропонував принципи реорганізації та удосконалення діяльності нефрологічної служби [114].

У 2003 році згідно з наказом від 30.09.2003 № 65/462 Міністерства охорони здоров'я України й Академії медичних наук України «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» створено Національний і регіональні реєстри пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю й трансплантованою ниркою [109, 110, 112, 114, 131, 156].

Реєстр формують кожного року, що дозволяє аналізувати якісні й кількісні показники спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам нефрологічного профілю на системному рівні. Ці показники є підставою для прийняття різних організаційних, управлінських і фінансових рішень як на регіональному, так і на загальнодержавному рівнях [111–114, 155].

Якість надання медико-профілактичної допомоги пацієнтам нефрологічного профілю розглядають індикатором добробуту країни і її соціально-економічного розвитку [111].

Вважають, що Україна належить до країн, у яких забезпечення населення нефрологічною допомогою є недостатнім за кількістю лікарів-нефрологів, ліжок, діалітичних центрів, біопсій нирки, поширеністю ХХН і НЗТ на один мільйон

населення [16, 95, 99, 110, 114, 155, 175, 181]. Крім того, стверджують, що Україна не належить до переліку країн світу, у яких діалізі методи лікування є доступні для пацієнтів [95]. На 2018 рік поширеність НЗТ в Україні була 210 людей на 1 млн населення, а доступність НЗТ – 39 % [114]. Водночас усереднений показник поширеності НЗТ у країнах Європейського Союзу становив 823 особи на 1 млн населення за її доступності 92–100 % [114], США – 1600 осіб, Японії – 1900 осіб [115].

Кількість пацієнтів, яких лікують НЗТ, коливається у світі від 40 осіб (Китай) до 1940 осіб (Японія) на 1 млн населення і в середньому становить 125–700 осіб на 1 млн населення [95].

3.1 Поширеність хронічної хвороби нирок і перитонеального діалізу у світі

ХХН займає 12 місце у світі серед хвороб, які спричиняють смерть [331]. Поширеність ХХН коливається від країни до країни і залежить від статі, віку, расових, генетичних і соціальних чинників, навколишнього середовища, клімату, а також вживання алкоголю, харчування, контамінації води й харчових продуктів важкими металами й пестицидами, тропічних інфекцій (малярія, лептоспіроз), які пошкоджують нирки, застосування рослинних препаратів місцевої флори, а також наявності в країні реєстрів хворих на ХХН [2, 177, 195, 197, 198, 207, 283–285, 289, 292, 305, 311, 343, 364, 374].

Південну Азію вважають регіоном із великою поширеністю ХХН, значною кількістю пацієнтів, яким не надають НЗТ, середнім віком хворого на ХХН V стадії від 40 років до 50 років, а також високою захворюваністю на ХХН V стадії нез'ясованої етіології [197, 283–285, 305, 391].

Основними нозологічними причинами розвитку ХХН у високорозвинутих країнах є не тільки первинні ураження нирок (хронічний піелонефрит), а й вторинні ураження, передусім діабетична й гіпертензивна нефропатії [100, 105, 155, 197, 198, 284, 410].

Кількість діалітичних пацієнтів у світі щорічно зростає, тому що підвищується тривалість життя населення планети, зменшується смертність діалітичних пацієнтів, збільшується захворюваність на ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію і ХХН, розширюються критерії прийнятності для НЗТ, зростає доступність до НЗТ у країнах із низьким і середнім доходом [92, 111, 169, 210, 284, 289, 311, 331, 305, 391]. У 2015 році було діагностовано у світі 415 мільйонів хворих на цукровий діабет, а в 2040 році очікується 642 мільйони [332]. У 1990–2010 роках кількість діалітичних пацієнтів у світі зросла в 1,7 рази (від 165 до 284 пацієнта на мільйон населення) [391]. Вважають, що від 30 % до 50 % причин ХХН є цукровий діабет [284].

Частка ПД у структурі НЗТ в різних країнах світу коливається [1, 95, 169, 374] і у більшості країн є меншою ніж 25 % [374]. У 1999 році 15 % діалітичних пацієнтів Італії лікували методом ПД, у США – 16 %, Канаді 38 %, Великобританії 52 % [395]. На 2004 рік у США 13 % діалітичної популяції лікували ПД, Гонгконгу й Мексиці – від 75 % до 80 %, Новій Зеландії – 57 %, Великобританії – 35 %, Канаді, Австралії і Данії – 30 %, Франції – 9 %, Італії – 10 %, Німеччині – 5 %, Росії – 5 %, Естонії – 50 % [23, 106]. На 2010 рік у Гонгконзі 76 % всієї діалітичної популяції лікувалося ПД завдяки політиці першого вибору ПД як методу НЗТ [311, 312, 407].

На кінець 2012 року 252000 пацієнтів у світі лікували методом ПД, що становило 10,5 % пацієнтів із V стадією ХХН проти 196000 пацієнтів у 2008 році (11 %) [1, 287, 312]. У Мексиці 65 % усіх діалітичних пацієнтів застосовували ПД, Таїланді – 20 %, Великобританії – 15 %, країнах Європейського Союзу й США цей показник сягав 10–13 %, а в Японії – 5 % [1, 169, 312].

У 2013 році діалітична популяція у світі становила 2358000 при загальній кількості пацієнтів, які перебували на НЗТ, 3010000. Частка ГД і ПД була відповідно 89 % і 11 % [2, 95].

Поширеність ПД у світі в 2014 році була від 9 % до 9,7 % [311, 407]. У 2013 році в Японії методом ПД лікували лише 3 % [407], у 2018 році – 2,7 % при 10–12 % усієї діалітичної популяції у світі [231, 258, 292, 410]. Частка ПД в Україні становить 14 % [169].

Значний відсоток ресурсів витрачають на фінансування лікування пацієнтів із ХХН V стадії [16, 169]. Розвинуті країни витрачають від 2 % до 3 % фінансів охорони здоров'я на НЗТ, хоча частка пацієнтів, які її потребують, становить лише 0,02–0,03 % усієї популяції [80, 82, 311].

В Україні на 2014 рік матеріальні щорічні витрати на лікування одного пацієнта методом ГД і ПД становили 150 тис. грн. і 240 тис. грн. відповідно [99], а на 2016 р. такі витрати вже налічували 180 тис. грн. і 400 тис. грн. [154].

З 2008 року до 2014 року у світі кількість хворих на ХХН V стадії зросла на 46,5 %: від 2,3 мільйона до 3,37 мільйона, а кількість пацієнтів, які отримували НЗТ, від 1,77 мільйона до 2,67 мільйона [311], водночас у 2002 році налічували 1,1 мільйона діалізних пацієнтів [284]. До 2030 року очікують їх збільшення вдвічі проти понад 2 млн пацієнтів у 2010 році [210].

Поширеність ХХН V стадії в Польщі була 747,5 пацієнта на 1 млн населення, Голландії – 925,8, Іспанії – 1078, Португалії – 1670 [198].

Усі види НЗТ дороговартісні [169]. Одним зі шляхів вирішення проблеми ефективного лікування хворих на ХХН V стадії є виробництво розчинів для ПД в країні їх застосування [181, 210].

ПД є менш вартісний проти ГД у країнах, які виробляють розчини для ПД [82, 210, 292, 311, 391, 410]. У 2015 році за даними О. В. Гетало й О. С. Яковлевої, найдороговартіснішим було лікування Діанілом ПД 4 з вмістом глюкози 1,36 %: вартість такого річного лікування становила від 898,9 тис. грн. (методика ПАПД) до 3146,2 тис. грн. (ППД) залежно від модальності ПД. Водночас вартість лікування вітчизняним Діавітеком ПД налічувала від 147,6 тис. грн. (методика ПАПД) до 516,6 тис. грн. (ППД) [16, 181].

3.2 Соціальні аспекти хронічної хвороби нирок в Україні

Формування V стадії ХХН є кінцевим результатом прогресування хронічних захворювань нирок, що потребує НЗТ. Передбачають, що кількість пацієнтів із ХХН V стадії збільшуватиметься вдвічі кожні 7–10 років [95].

В Україні розпочато лікування хворих на термінальну уремію методом ПД в 2004 році [1]. Щороку зростає застосування ПД і збільшується тривалість життя пацієнтів, які перебувають на ГД [113]. Однак спостерігають відставання від європейських країн за параметрами, що визначають доступність та ефективність лікування [154]. У середньому вік діалізних пацієнтів у Європі становить 64 роки, а 20 % пацієнтів доживають до 75 років і більше, тоді як в Україні середній вік пацієнтів є 42 роки [95].

На 31 грудня 2013 року за даними національного реєстру хворих на ХХН 966 пацієнтів лікували ПД [1, 2]. Серед причин незначного використання ПД в Україні були: невеликий досвід лікарів, відсутність розчинів для ПД вітчизняного виробництва, медико-технічних документів для надання медичної допомоги методом ПД дорослим пацієнтам, а також вартість ПДР [1, 99, 165]. Відсутність вітчизняних ПДР до 2011 року була спричинена, зокрема, відсутністю методології їх фармацевтичної розробки [24, 27]. Тому набувають актуальності дослідження зі створення розчинів для ПД, що є особливо важливими для країн із малим і середнім фінансуванням системи охорони здоров'я.

Для прийняття управлінських рішень у процесі фармацевтичної розробки розчинів для ПД (обґрунтування складу, технології, упакування й стандартизації) потрібна інформація про поширеність ХХН і застосування НЗТ в Україні з визначенням її відповідності наявним потребам [105]. Тому передумовою фармацевтичної розробки розчинів для ПД є аналіз зареєстрованих розчинів за складом, вивчення динаміки поширеності V стадії ХХН і використання методів діалізної терапії в Україні [58].

Дослідження захворюваності й поширеності хвороб, які найчастіше ускладнюються розвитком ХХН, свідчать про зростання кількості таких пацієнтів в Україні. Відповідно збільшується і кількість пацієнтів, у яких розвинулася ХХН V стадії [105, 109]. Основними причинами, що формували ХНН в Україні в 2003 році, були хронічний гломерулонефрит (26,1 %), хронічний пієлонефрит (23,3 %), діабетична й гіпертензивна нефропатії відповідно 17,4 % і 4,7 % [105]. Щороку

структура причин, які зумовлюють ХХН, змінюється в кількісному співвідношенні [109, 110]. Наприклад, у 2012 році був такий розподіл: хронічний пієлонефрит 66,06 %, діабетична й гіпертензивна нефропатії відповідно 11,8 % і 8,25 %, хронічний гломерулонефрит 6,85 %, нез'ясована хвороба або інші причини 5,49 % [109, 110].

В Україні на 31 грудня 2003 року було зареєстровано 10057 пацієнтів на ХНН, з яких 1691 – зареєстровані вперше. Отже, захворюваність і поширеність ХНН становила 35 і 210 випадків на 1 млн населення. У 2003 році кожний п'ятий пацієнт потребував лікування методами НЗТ. У цьому році із загальної кількості пацієнтів, забезпечених НЗТ, 96 % отримували програмний ГД, 1,0 % – ПД, а 3,0 % – мали функціонуючу трансплантовану нирку. У 2003 році в Україні на 1 млн населення було розгорнуто 7,4 діалізних місць проти 6,4 у 2002 році (+15,6 %). На 31 грудня 2003 року в Україні функціонувало 50 гемодіалізних відділень, розташованих у всіх областях і містах Києві й Севастополі. ПД застосовували в Києві й Харкові, а також Автономній Республіці Крим. Цей метод застосовували лише 19 пацієнтів [105].

Доступність НЗТ в Україні також щорічно зростає [2, 109, 112, 114]. Якщо у 2003 році доступність і поширеність НЗТ становила 9,7 % і 48 людей на 1 млн населення, то ці показники у 2018 році досягли 39 % і 210 людей на 1 млн населення відповідно [114].

Згідно з даними Н. О. Сайдакової і співавт. (2014 р.), М. О. Колесника (2013) й І. О. Дудар (2015) в Україні щороку зростає кількість пацієнтів, які застосовують ПД або ГД [2, 56, 58, 64, 95, 109, 114, 159]. Наприклад, за період 2009–2012 років кількість хворих на ХХН зросла на 22 %, а темп приросту суттєво перевищував цей показник в інших країнах [58, 109]. Статистичні дані про кількість пацієнтів із ХХН і використання ГД й ПД в Україні з 2003 року до 2018 року подано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Статистичні дані про кількість пацієнтів із ХХН в Україні й рівень використання методів діалізоної терапії

Рік	Кількість пацієнтів із ХХН	Кількість пацієнтів із V стадією ХХН	Поширеність V стадії ХХН на 1 млн. населення	Кількість пацієнтів, які лікуються методом		Джерело
				ГД	ПД	
2003	10057	1514	31,5	1897	19	105, 114, 115, 118, 151
2005	20260	–	–	2173	154	12, 152, 156
2006	–	–	–	2587		112
2007	–	3857	–	2967		99, 112
2008	–	3957	–	3052	501	99, 112, 115
2009	401980	4583	101	3492, у т.ч. 0 на ГДФ	552	64, 95, 99, 109-112, 118, 159, 181
2010	456887	6802	149	4181	650	64, 112, 115, 118, 181, 147, 159
2011	–	5835	–	4195	686	64, 99, 112, 159, 181
2012	490234	7858	173	4952	877	64, 109, 110, 112, 115, 118, 159, 181
2013	465641	7665	–	5335= =5236 (ГД) + +99 (ГДФ)	966	1, 2, 64, 99, 111, 112, 159, 181,
2014	465641	8013	–	4826–5066	806–831	64, 95, 99, 112, 113
2015	392131	8864	–	4770+842=5612	927	112, 113, 154
2016	–	–	–	4746+1191=5937	915	114
2018	–	–	–	6765	786	114

Дані щодо використання ГД і ПД є часто контрверсійні, що, зокрема, можна пояснити тим, що до кількості пацієнтів, які застосовують ГД, додають пацієнтів, котрі використовують гемодіалізацію [111, 112, 114, 115].

У 2012 році ПД використовували в усіх областях України, за винятком Кіровоградської та Чернівецької областей. Частка ПД становила 13,2 % і 15,0 % у структурі НЗТ і діалізної терапії відповідно проти 11,9 % і 13,6 % у 2009 році [109, 159].

У 2013 році частка ПД у структурі НЗТ і діалізної терапії не зазнала суттєвих змін і становила 13,4 % та 15,3 % [159].

На 31.12.2014 за даними Національного реєстру хворих на ХХН, в Україні лікували 806 пацієнтів методом ПД, що становило 13 % у загальній структурі НЗТ [95] і практично співпадало з даними по світу (12 %) [231, 410].

Н. О. Сайдакова і співавт. (2014) зазначають, що в значній частині пацієнтів України спостерігали порушення кальцій-фосфорного обміну, що загострює актуальність питання адекватної тактики лікування, а також є умовою для вибору концентрації йонів кальцію та магнію в розчинах для діалізної терапії (табл. 3.2) [159].

Таблиця 3.2 – Розподіл пацієнтів, яких лікують методом ПД, за вмістом загального кальцію, фосфору крові й паратиреоїдного гормону

Рік	Кількість пацієнтів, досліджених на вміст кальцію плазми	Відсоток пацієнтів							
		Вміст йонів кальцію, ммоль/л			Рівень фосфору крові, ммоль/л		Рівень паратиреоїдного гормону, пг/мл		
		менше ніж 2,1	2,1–2,54	понад 2,54	1,13–1,78	більше ніж 1,78	менше ніж 150	150–300	Понад 300
2009	–	32,3	60,3	7,3	59,2	40,8	17,6	49	33,3
2010	520	30,8	59,6	9,6	59	41	22,2	42,4	35,3
2011	–	38,7	54	7,4	56,4	43,6	16,6	36,2	47,3
2012	591	33,0	58,4	8,6	63,4	36,6	19,9	46,3	33,8
2013	–	41,3	50,1	8,8	60,5	39,5	25,9	34,1	40

Як свідчать дані табл. 3.2, у значній частині пацієнтів із V стадією ХХН спостерігали гіпокальціємію (вміст йонів кальцію менше ніж 2,1 ммоль/л), пов'язану

з порушенням всмоктування йонів кальцію в тонкій кишці й гіперфосфатемією, що вказує на доцільність розробки розчинів із вмістом кальцію 1,25 ммоль/л. Переважна кількість пацієнтів мала вміст йонів кальцію в крові у межах норми. Водночас від 7,3 % до 9,6 % пацієнтів, які перебували на ПД протягом 2009–2013 років, були з вираженою гіперкальціємією [159].

3.3 Аналіз асортименту розчинів для перитонеального діалізу в Україні

Аналіз Державного реєстру лікарських засобів показав, що в Україні на 5 квітня 2015 року було зареєстровано чотирнадцять розчинів ПДР, з них лише три власного виробництва з вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л, магнію 0,5 ммоль/л, лактат-йонів 35 ммоль/л і глюкози моногідрату 1,5, 2,5 і 4,25 %. Ці чотирнадцять розчинів виробляли 4 заводи, розташовані в чотирьох країнах світу [49, 60]. Саме тоді зареєстрували розчини для ПД закордонного виробництва з різним співвідношенням вмісту йонів кальцію і магнію (у ммоль/л) 1,75 і 0,25; 1,75 і 0,5, 1,22 і 0,74; 1,25 і 0,25, концентрацією лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л, а також осмотичними компонентами як-от амінокислотами й полімером глюкози – ікодекстрином [60]. У 2007 році в Державному реєстрі лікарських засобів України вже були наявні розчини Нутриніл ПД 4 і Гамбросол [116].

У 2017 р. німецький виробник «Фрезеніус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ» зареєстрував в Україні три розчини для ПД, вироблені у двокамерних контейнерах (загальна назва Баланс). Після змішування вмісту двох камер утворюється розчин із теоретичною осмолярністю 358, 401 і 511 мосмоль/л при вмісті глюкози моногідрату 15, 25 і 42,5 г/л відповідно й значенням $pH \approx 7,0$. Ще однією особливістю складу цих ПДР є натрію (S)-лактат. На 24 січня 2020 року в Україні було зареєстровано 17 розчинів для ПД, проте структура в розрізі виробників змінилася: шість розчинів виробництва «Юрія фарм» (Діавітек ПД 4,25 %, Діавітек ПД 2,5 %, Діавітек ПД 1,5 %, Діавітек ПД4 1,36 %, Діавітек ПД4 2,27 %, Діавітек ПД4 3,86 %), п'ять розчинів виробництва «Бакстер Хелскеа С.А.» (Ірландія) під назвами Діаніл ПД4 з вмістом глюкози 3,86 % м/об/38,6 мг/мл, Діаніл ПД4 з вмістом глюкози 2,27%

м/об/22,7 мг/мл і Діаніл ПД 4 з вмістом глюкози 1,36 % м/об/13,6 мг/мл і шість розчинів виробника «Фрезеніус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ» [90]. 6 квітня 2020 року зареєстрували ще три розчини виробника «Фрезеніус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ»: Баланс 1,5 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, Баланс 2,3 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, Баланс 4,25 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію.

Інформацію щодо складу зареєстрованих в Україні ПДР протягом 2015–2020 років наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Склад зареєстрованих в Україні розчинів для ПД

№	Назва розчину для ПД	Фірма-виробник, країна	Вміст електролітів, ммоль/л					Осмотично активна речовина, концентрація	Примітка
			Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	Лактат		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	ДІАВІТЕК ПД 4,25 % по 2, 2,5 л у контейнерах полімерних	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	132	1,75	0,5	101,5	35	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	+
2	ДІАВІТЕК ПД 2,5 % по 2, 2,5 л у контейнерах полімерних		132	1,75	0,5	101,5	35	Глюкози моногідрат 25 г/л	+
3	ДІАВІТЕК ПД 1,5 % по 2, 2,5 л у контейнерах полімерних		132	1,75	0,5	101,5	35	Глюкози моногідрат 15 г/л	+
4	Екстраніл по 2, 2,5 л у пластикових мішках	Бакстер Хелскеа С.А., Ірландія	132	1,75	0,25	96	40	Ікодекстрин 75 г/л	+
5	НУТРИНІЛ ПД 4 з 1,1 % вмістом амінокислот по 2 л у мішку		132	1,25	0,25	95	40	L-тирозину 0,3 г, L-триптофану 0,27 г, L-феніл-аланіну 0,57 г, L-треоніну 0,646 г, L-серину 0,51 г, L-проліну 0,595 г, гліцину 0,51 г, L-аланіну 0,951 г, L-валіну 1,393 г, L-метіоніну 0,85 г, L-ізолейцину 0,85 г, L-лейцину 1,02 г, L-лізину гідрохлориду 0,955 г, L-гістидину 0,714 г, L-аргініну 1,071 г	+

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6	ДІАНІЛ ПД 4 із вмістом глюкози 3,86 % м/об/38,6 мг/мл по 2, 2,5, 3, 5 л у пластикових мішках		132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	+
7	ДІАНІЛ ПД 4 з вмістом глюкози 2,27 % м/об/22,7 мг/мл по 2, 2,5, 3, 5 л у пластикових мішках		132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 25 г/л	+
8	ДІАНІЛ ПД 4 з вмістом глюкози 1,36 % м/об/13,6 мг/мл по 2, 2,5, 3, 5 л у пластикових мішках		132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 15 г/л	+
9	Розчин для перитонеального діалізу з глюкозою 3,86 % м/об/3,86 мг/мл та низьким вмістом кальцію по 2,0 л, 2,5 л, 5 л у контейнерах	Біеффе Медитал С.п.А., Італія	132	1,22	0,74	101	35	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	—
10	Розчин для перитонеального діалізу з глюкозою 2,27% м/об/2,27 мг/мл та низьким вмістом кальцію по 2,0 л, 2,5 л, 5 л у контейнерах		132	1,22	0,74	101	35	Глюкози моногідрат 25 г/л	—
11	Розчин для перитонеального діалізу з глюкозою 1,36% та низьким вмістом кальцію по 2,0 л, 2,5 л, 5 л у контейнерах		132	1,22	0,74	101	35	Глюкози моногідрат 15 г/л	—
12	КАПД 2, розчин для перитонеального діалізу по 2, 2,5 л у подвійній системі мішків стей-сейф	Фрезеніус Медікал Кер Дойчланд ГмбХ, Німеччина	134	1,75	0,5	103,5	35	Глюкози моногідрат 16,5 г/л	+

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	КАПД 3, розчин для перитонеального діалізу по 2, 2,5 л у подвійній системі мішків стей-сейф	Фрезеніус Медикал Кер Дойчланд ГмбХ	134	1,75	0,5	103,5	35	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	+
14	КАПД 4, розчин для перитонеального діалізу по 2, 2,5 л у подвійній системі мішків стей-сейф		134	1,75	0,5	103,5	35	Глюкози моногідрат 25,0 г/л	+
15	Баланс 4,25 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка		131,5	1,75	0,5	101	35	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	+
16	Баланс 2,3 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка		131,5	1,75	0,5	101	35	Глюкози моногідрат 25 г/л	+
17	Баланс 1,5 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка		131,5	1,75	0,5	101	35	Глюкози моногідрат 15 г/л	+
18	БАЛАНС 1,5 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, розчин для перитонеального діалізу, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка сліп•сейф		131,5	1,25	0,5	100	35	Глюкози моногідрат 15 г/л	+
19	БАЛАНС 2,3 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, розчин для перитонеального діалізу, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка сліп•сейф		131,5	1,25	0,5	100	35	Глюкози моногідрат 25 г/л	+

Кінець таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	БАЛАНС 4,25 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, розчин для перитонеального діалізу, по 2, 2,5, 3, 5 л у системі двокамерного мішка сліп•сейф		131,5	1,25	0,5	100	35	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	
21	Діавітек ПД4 1,36 %, по 2, 2,5, 5 л розчину у контейнері полімерному	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 15 г/л	+
22	Діавітек ПД4 2,27%, по 2, 2,5, 5 л розчину у контейнері полімерному		132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 25 г/л	+
23	Діавітек ПД4 3,86%, по 2, 2,5, 5 л розчину у контейнері полімерному		132	1,25	0,25	95	40	Глюкози моногідрат 42,5 г/л	+

Примітка. «-» мінус означає відсутність реєстрації 6 квітня 2020 року

Зареєстровані в Україні розчини для ПД містять 0,25–0,75 ммоль/л йонів магнію, що відповідає положенням Настанови з використання розчинів для ПД про рівень йонів магнію в комерційно доступних розчинах (табл. 3.3). За вмістом електролітів, окрім калію, ці розчини наближені до нормального електролітного складу крові й адаптовані до певних порушень водно-електролітного балансу при ХХН (гіпокальціємія, гіперкаліємія тощо) [24]. ЄФ регламентує вміст йонів кальцію і магнію в ПДР на рівні до 2,5 ммоль/л і від 0,25 ммоль/л до 1,5 ммоль/л відповідно [241]. Однак у настановах із використання розчинів для ПД і доступних літературних джерелах не висвітлено досвід застосування розчинів із вмістом кальцію вищим ніж 1,75 ммоль/л і магнію вищим ніж 0,75 ммоль/л [219, 250]. Також у реєстрах хворих на ХХН за 2002–2012 роки не наведено розподілу пацієнтів відповідно до йонів магнію в плазмі крові [147, 148]. Слід зауважити, що в Настановах із використання ПД теж не висвітлено інформації щодо оптимального

співвідношення йонів кальцію та магнію в ПДР, що створює певні труднощі в процесі фармацевтичної розробки цих розчинів, а саме під час вибору кількісного складу діючих речовин [219, 250].

Однією з особливостей глюкозолактатних розчинів для ПД є ступінь осмолярності, залежний від концентрації глюкози. Глюкозолактатні розчини з вмістом глюкози моногідрату 15 г/л до 16,5 г/л мають низький ступінь осмолярності, 25 г/л – середній і від 42,5 г/л до 46,75 г/л – високий [60]. Характерною ознакою Екстранілу є вміст ікодекстрину 7,5 %. Об'єм ультрафільтрату, спричинений розчином ікодекстрину упродовж 8–12 год затримки в очеревинній порожнині, подібний до об'єму, спричиненого ПДР із вмістом глюкози 3,86 % [60, 250].

ПДР з концентрацією лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л корегують метаболічний ацидоз пацієнтів з ХХН і підтримують нормальний рівень гідрокарбонат-йонів у плазмі (27 ммоль/л), який пов'язують із поліпшенням метаболізму білків і підвищенням маси тіла пацієнтів [60, 250]. Клінічні дослідження показують, що розчини з вмістом лактат-йонів 35 ммоль/л частково корегують метаболічний ацидоз, а розчини з вмістом 40 ммоль/л можуть спричинити кальцифікацію, пов'язану з алкалозом [60, 250]. Тому на фармацевтичному ринку повинні бути ПДР з вмістом лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л для корекції різних порушень кислотно-основної рівноваги. В Україні зареєстровано вісім і дванадцять ПДР із вмістом 40 ммоль/л і 35 ммоль/л лактат-йонів відповідно. В Україні відсутні розчини з натрію гідрокарбонатом як буферним компонентом.

Зареєстровані в Україні розчини для ПД представлено в контейнерах із номінальним об'ємом від 2 л до 5 л (2,0, 2,5, 3,0 і 5,0 л).

На основі даних розподілу хворих на ХХН за вмістом кальцію, а також вивчення складу й асортименту зареєстрованих ПДР для розробки лабораторної технології ми обрали такі головні об'єкти: глюкози моногідрату 15, 25 і 42,5 г/л, йонів у ммоль/л: натрію 92, 102, 112, 132, 134, 150; кальцію 1,25, 1,75; магнію 0,25,

0,5; лактат-йони 0, 10, 20, 35, 40 і 60; хлорид-йонів 94, 95, 100 і 103,5. Детальний склад розчинів для технологічних і аналітичних досліджень наведено в табл. 4.1.

3.4 Теоретичне обґрунтування досліджень із фармацевтичної розробки перитонеальних діалізних розчинів для лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії

Збільшене використання в Україні ПД як одного з видів НЗТ спричинило потребу у фармацевтичній розробці ПДР [46]. Фармацевтична розробка – це комплексне дослідження, протягом якого закладають основи якості, безпечності й ефективності ЛЗ [123]. Численні Настанови України й Європейського Союзу регламентують основні засади створення ЛЗ, включно з розробкою їхнього складу, технологічного процесу й стандартизацією. Відповідно до Європейських керівних вказівок із фармацевтичної розробки (CPMP/QWP/155/96), Настанови з якості 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» і Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» головним завданням під час розробки ЛЗ є доведення того, що обраний склад, ЛФ і технологічний процес відповідають цілям, зазначеним у реєстраційних документах, а також визначення критичних аспектів складу й технологічного процесу, які повинні контролювати в рутинному виробництві [136, 141].

Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [141] елементами фармацевтичної розробки є:

- цільовий профіль якості ЛЗ, який формує основу для планування його розробки;
- критичні показники якості – характеристики, які мають бути в певному діапазоні для забезпечення якості, ефективності й безпеки ЛЗ;
- загальна оцінка ризиків, яку проводять для з'ясування взаємозв'язку характеристик матеріалів і параметрів технологічного процесу з критичними показниками якості ЛЗ;

- простір проектних параметрів, який описує взаємозв'язок між вхідними даними процесу (характеристиками матеріалу й параметрами процесу) і критичними показниками якості;
- стратегія контролю, призначена для забезпечення стабільного виробництва продукції відповідної якості;
- управління життєвим циклом продукції і її постійне поліпшення [7, 8, 123, 146, 162, 366].

Цільовий профіль якості ЛЗ (*quality target product profile*) – це очікуваний набір показників якості ЛЗ, якого треба досягнути, щоб забезпечити його якість, безпеку й ефективність [141].

Елементи фармацевтичної розробки пов'язані з основними об'єктами досліджень: компонентами ЛЗ (активними й допоміжними речовинами), ЛФ, технологічним процесом і пакувальними матеріалами [7, 8, 123, 136, 141, 143, 366]. Фармацевтична розробка передбачає розробку АФІ, складу, аналітичних методик і виробничого процесу ЛЗ, підбір тарозакупорювальних засобів і масштабування [141, 143]. Серед компонентів типового розчину для ПД виділяють АФІ (електроліти, речовини з буферними й осмотичними властивостями) і допоміжні речовини: воду для ін'єкцій, хлористоводневу кислоту й натрію гідроксид [56].

У процесі фармацевтичної розробки ПДР потрібно обґрунтувати вибір і концентрацію діючих речовин у взаємозв'язку зі значенням рН розчину, різноманітними типовими і нетиповими порушеннями водно-електролітного й кислотно-лужного балансу пацієнтів із ХХН і транспортними процесами між ПДР і очеревиною; опрацювати технологічний процес з урахуванням впливу термічної стерилізації на утворення ПДГ залежно від показника рН розчину до стерилізації; обрати пакувальні матеріали й номінальний об'єм контейнерів [12, 35, 49, 55, 56, 59]. Підібрані склад і раціональна технологія ПДР дозволять регулювати УФ, кліренс сечовини й креатиніну, кислотно-основний і водно-електролітний баланси в організмі конкретного пацієнта, а також максимально продовжити функції очеревины [22, 37, 46, 66, 180]. Обґрунтовані кількість допоміжних речовин і рН

розчину до стерилізації дозволяють отримати розчин з відповідним значенням рН після стерилізації в комбінації з раціональним режимом стерилізації [45].

Зважаючи на особливості внутрішньоперитонеального шляху введення, такі вимоги потрібно ставити до складу, якості й безпеки ПДР [27, 28, 37, 56, 85, 103, 117, 180, 241, 318]:

- не спричиняти подразнення клітин очеревини;
- значення рН та електролітний склад ПДР повинні бути близькими до показника рН і нормального електролітного складу крові пацієнта;
- концентрація активних речовин із буферними властивостями має бути у фізіологічних концентраціях;
- електролітний склад ПДР повинен корегувати порушення водно-електролітного й кислотно-основного балансів організму конкретного пацієнта;
- осмотичний тиск ПДР має бути в діапазоні від 300 мосмоль/л до 400 мосмоль/л, щоб забезпечити УФ, оскільки зростання осмотичного тиску понад 450 мосмоль/л спричиняє біль у животі, а пониження осмотичного тиску може призвести до гіпергідратації, гострого набряку мозку й легень;
- розчин повинен забезпечувати максимальну дифузію води, продуктів метаболізму й токсичних речовин з організму;
- мінімальний вміст ПДГ;
- придатність для лікування пацієнтів різних вікових груп і статей, а також забезпечувати диференційоване лікування пацієнтів при різних супутніх патологіях;
- стерильність, апірогенність і вміст лише слідових кількостей важких металів (апірогенність досягають за допомогою ретельної фільтрації розчину безпосередньо перед термічною стерилізацією);
- не вміщувати допоміжних речовин з антиоксидантною функцією.

Протягом перебування ПДР в очеревинній порожнині одночасно відбуваються три транспортних процеси: дифузія, УФ і поглинання рідини [103, 219, 343]. Дифузійний механізм визначається виведенням продуктів метаболізму з одного рідкого середовища в інше. У ПД одне рідке середовище – це кров, яка циркулює в

капілярах, прилеглих до очеревини, а друге – ПДР у перитонеальній порожнині. Дифузія є вирішальною для видалення уремічних токсинів і йонів калію та натрію з організму при ПД, тоді як глюкоза, лактат-йон і меншою мірою йони кальцію дифундують за градієнтом концентрації у зворотному напрямку [219, 250, 295, 318]. Дифузія залежить від концентраційного градієнта, ефективної площі поверхні очеревин, молекулярної маси сольвентів, перитонеального кровотоку. Підтримати вищий градієнт дозволяють частіші обміни або збільшення об'єму розчину, що заливається в очеревинну порожнину [219]. Ефективну площу збільшують, використовуючи великі об'єми розчину. Оскільки об'єм залитого розчину в більшості пацієнтів обмежується 2,5–3 л, тому підтримання градієнта концентрації можливе шляхом частої заміни діалізату. Речовини з високою молекулярною масою (β_2 -мікроглобулін, паратгормон та ін.) містяться у крові в малих кількостях, їх дифузія уповільнена, тому на швидкість видалення більше впливає чинник часу [103]. Напрямок транспортних процесів в організмі під час взаємодії з ПДР залежить певною мірою від їхнього складу. Тому під час розробки складу ПДР треба обґрунтовувати вибір і концентрацію електролітів, АФІ з буферними й осмотичними властивостями, допоміжних речовин, які регулюють рН розчину, а також показники якості та критерії їх прийнятності для складання специфікації при випуску й протягом зберігання [37, 48].

3.4.1 Обґрунтування вибору й концентрації електролітів

Оскільки компонентний склад є одним з об'єктів фармацевтичної розробки [7, 8], то на цьому етапі потрібно вибрати й обґрунтувати вміст електролітів у взаємозв'язку з показаннями до застосування ПДР, який розробляють [27, 56, 117, 248]. Для V стадії ХХН характерні порушення основних функціональних показників водно-електролітного балансу організму, серед яких найчастіше знижений рівень йонів кальцію в плазмі, підвищений рівень йонів магнію, рівень йонів калію – підвищений або в нормі, вміст хлорид-йонів і йонів натрію – підвищений або в нормі, рівень фосфатів підвищений [1, 2, 22, 127, 153, 295]. Концентрація електролітів у ПДР має бути близька до концентрації електролітів у плазмі й

одночасно коректувати порушення водно-електролітного балансу при V стадії ХХН у конкретного пацієнта [49, 56, 65, 107, 117, 120].

ЄФ і БФ [205, 241] регламентують склад розчинів для ПД (концентрація йонів включно з вмістом глюкози як осмотично активної речовини) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Склад ПДР відповідно до Британської і Європейської фармакопей та нормальний склад крові [205, 241]

Компонент	Вміст компонента в розчинах для ПД, ммоль/л [205, 241]	Вміст компонента у крові, ммоль/л [149]	Вміст компонента в сироватці крові, ммоль/л [13]
Йони натрію	125–150	135–152	142
Йони калію	0–4,5	3,6–6,3	4
Йони кальцію	0–2,5	2,2–2,75	2,5
Йони магнію	0,25–1,5	0,7–1,2	1
Ацетат- і/або лактат- і/або гідрокарбонат- йони	30–60	гідрокарбонати 22–29 (венозна кров); молочна кислота 0,99–1,75	гідрокарбонати 27
Хлориди	90–130	95–110	101
Глюкоза	25–250	4,22–6,11	Чоловіки – 3,4–6,7; жінки – 3,3–6,7; чоловіки у віці 70 років і старші – 3,3–7,4; жінки у віці 70 років і старші – 3,4–7,4

Аналіз компонентного складу зареєстрованих ПДР в Україні показав, що типові розчини містять 132 або 134 ммоль йонів натрію, 95–102 ммоль/л хлорид-йонів, 0,25–0,74 ммоль/л йонів магнію, 1,25–1,75 ммоль/л йонів кальцію, 35 ммоль/л або 40 ммоль/л лактат-йонів та 1,5–4,25 % глюкози моногідрату. Деякі автори рекомендують ширші межі вмісту електролітів, що пояснюється врахуванням різноманітних порушень електролітного балансу при ХХН в окремих пацієнтів. Зокрема, вміст у ПДР йонів натрію може перебувати в межах від 98 ммоль/л до 120 ммоль/л для вищої елімінації йонів натрію [120, 318]. Однак низьконатрійні розчини не рекомендують у клінічній практиці для запобігання гіпонатріємії [318].

Для опрацювання складу, технології лабораторних серій і досліджень запропоновано такий склад ПДР (табл. 3.5 і 3.6) [56].

Таблиця 3.5 – Узагальнений склад ПДР для досліджень

Назва речовини	Кількість	Функціональне призначення
Натрію хлорид	92 ммоль/л 95 ммоль/л	Активна речовина для збереження нормального електролітного складу плазми пацієнта
Кальцію хлорид у формі дигідрату або гексагідрату в перерахунку на кальцію хлорид	1,25 ммоль/л 1,75 ммоль/л	
Магнію хлорид гексагідрат у перерахунку на магнію хлорид	0,25 ммоль/л	
Натрію лактат у формі 60 % розчину в перерахунку на натрію лактат	0 ммоль/л, 10 ммоль/л, 20 ммоль/л, 35 ммоль/л, 40 ммоль/л, 60 ммоль/л	Активна речовина з буферними властивостями для корекції метаболічного ацидозу
Глюкози моногідрат	1,5 %, 2,5 %, 4,25 %	Активна речовина з осмотичними властивостями для УФ
Хлористоводнева кислота	Експериментально визначена	Стабілізатор для корекції рН
Натрію гідроксид		
Вода для ін'єкцій	до 1000 мл	Розчинник

Таблиця 3.6 – Компонентний склад головних ПДР для досліджень

Назва речовини	Склад, г/л										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Натрію хлорид	5,38		5,38			5,67			5,79	5,38	
Кальцію хлорид у вигляді дигідрату або гексагідрату	0,184		0,274			0,274			0,383	0,184	
Магнію хлорид гексагідрат	0,0508		0,0508			0,0508			0,102	0,051	
60 % розчину натрію лактату у перерахунку на натрію лактат	1,12	2,24	4,48			3,92			3,92	-	
Натрію гідрокарбонат			-	-	-	-	-	-	-	до 40 ммоль/л	
Глюкози моногідрат або глюкози безводної	42,5		15	25	42,5	15	25	42,5	23,0	15	42,5
1 М розчин хлористоводневої кислоти, до рН	5,03–6,42		5,09–6,64			5,20–6,47			5,35–6,48	2,06–7,34	2,03–7,29
Вода для ін'єкцій, мл	до 1000										

Таблиця 3.7 – Взаємозв'язок між номером складу й номером лабораторної серії

Склад	Лабораторна серія
1	10408
2	20408, 40508
3	11205, 10413, 30513
4	10117, 10518, 20518
5	20413, 40513, 21116
6	10415
7	20415
8	30415
9	10212
10	51008, 30508
11	61008

3.4.2 Обґрунтування значення рН, вибору й концентрації буферної основи і активних речовин з осмотичними властивостями

Оптимальною умовою нормального перебігу метаболічних процесів в організмі є величина рН – жорстка константа внутрішнього середовища організму, яка коливається в плазмі крові у вузькому діапазоні: від 7,36 до 7,40. Зміщення величини рН плазми крові понад 7,8 або нижче ніж 6,8 несумісні зі життям [248]. З розвитком ХХН порушується здатність нирок екскретувати йони гідрогену в сечу й регенерувати гідрокарбонат-йони. Нагромадження йонів гідрогену спричиняє метаболічний ацидоз. ПД частково компенсує дефіцит організму в буферних основах через додавання гідрокарбонат-, сукцинат-, ацетат-, лактат-йонів у діалізні розчини тощо. Лактат-, ацетат- і малат-йони є попередниками гідрокарбонат-йона й мають пролонговану антиацидозну дію [37, 248, 318]. Ці йони можуть зв'язувати йони гідрогену і, таким способом, поступово компенсувати ацидоз [185]. Лактат-йон дифундує в організм із ПДР і метаболізується через піруват-йон, який включається в аеробний метаболізм [318]. Лактат-йон розглядають молекулою, яка бере участь в окисно-відновних реакціях організму [173]. Сумарна концентрація лактат-, малат-, сукцинат- і ацетат-йонів повинна становити від 30 ммоль/л до 45 ммоль/л для відновлення кислотно-лужної рівноваги [37, 318].

ПДР до термічної стерилізації стабілізують хлористоводневою кислотою чи натрію гідроксидом до оптимального значення рН [33]. Оптимальним діапазоном рН для ПДР є 7,3–7,5 [48, 371, 380]. Британська і Європейська фармакопеї

регламентують для глюкозолактатних ПДР рН від 5,0 до 6,5 [37, 205, 241], що пояснюється нестабільністю глюкози під час стерилізації, якщо значення рН розчинів понад 6,5.

Осмотична УФ проходить внаслідок осмотичного градієнта між гіпертонічним ПДР і кров'ю. Градієнт зумовлений високим вмістом осмотично активної речовини в ПДР і залежить від таких чинників: концентраційного градієнта осмотично активної речовини і її коефіцієнта відображення; природи речовини з осмотичними властивостями; ефективної площі й гідравлічної провідності очеревини; градієнта гідростатичного тиску й онкотичного тиску, що протидіє УФ. Всмоктування води й розчинених речовин з ПДР проходить безпосередньо і через лімфатичну систему. Перенесення води через очеревину ґрунтується виключно на осмотичному градієнті [103].

Додавання глюкози чи іншої осмотично активної речовини в ПДР є потрібним, навіть якщо немає показань для дегідратації пацієнта, оскільки значна кількість розчину буде всмоктуватися, що може призвести до гіпергідратації пацієнта. Разом з ультрафільтрованою рідиною під час ПД виводиться до 20 % метаболітів та електроліти. Концентраційний градієнт максимальний на початку процедури ПД і знижується з часом, який можна збільшити, якщо використовувати розчини вищої осмолярності й більше обмінів ПДР. Концентрація низькомолекулярної осмотично активної речовини визначає осмолярність ПДР і відповідно УФ [103, 219, 318].

3.5 Опрацювання класифікації перитонеальних діалізних розчинів

На підставі проведеного аналізу літературних джерел і власних методологічних досліджень запропоновано класифікацію розчинів для ПД [36, 37, 116, 180, 318, 380]:

1. За природою АФІ з осмотичними властивостями: глюкозовмісні, ікодекстринові, амінокислотні й інші [318].

2. За природою АФІ з буферними властивостями: лактатні, гідрокарбонатні, лактатно-гідрокарбонатні, малатно-гідрокарбонатні й інші [201, 257, 338, 380].

3. За концентрацією АФІ з буферними властивостями: з нормальним вмістом 35 ммоль/л і підвищеним – 40 ммоль/л [318, 380].

4. За показником рН розчину: ПДР з кислим значенням рН (від 5,0 до 6,5), близьким до нейтрального (від 6,51 до 6,99) і фізіологічним (від 7,0 до 7,4) [186, 201, 257, 318, 338, 371, 380].

5. За вмістом ПДГ: розчини без ПДГ або з низьким вмістом (ікодекстринові, амінокислотні, глюкозолактатні розчини в багатокамерних контейнерах тощо) та високим вмістом (стандартні глюкозолактатні розчини в однокамерних контейнерах) [250, 338].

6. За осмолярністю: розчини ізоосмолярні (ікодекстринові), помірно гіперосмолярні (вміст глюкози безводної в межах від 1,36 % до 1,5 %, амінокислот 1,1 %), середньо гіперосмолярні (вміст глюкози безводної в межах від 2,3 % до 2,5 %); сильно гіперосмолярні (вміст глюкози безводної є в межах від 3,87 % до 4,25 %) [338, 380].

7. За рівнем УФ глюкозовмісні розчини для ПД поділяють на розчини з низькою УФ (амінокислотні з вмістом 1,1 %, глюкозовмісні з вмістом безводної глюкози від 1,36 % до 1,5 %), середньою УФ (глюкозовмісні з вмістом безводної глюкози від 2,3 % до 2,5 %) і високою УФ (ікодекстринові, глюкозовмісні з вмістом безводної глюкози від 3,87 % до 4,25 %) [37].

8. За вмістом йонів натрію: розчини з дуже зниженим вмістом (від 98 ммоль/л до 120 ммоль/л), зі зниженим вмістом (від 121 ммоль/л до 129 ммоль/л) і оптимальним вмістом (від 130 ммоль/л до 134 ммоль/л) [115, 318].

9. За концентрацією йонів калію: розчини з вмістом 2 ммоль/л і без йонів калію [248].

10. За концентрацією йонів магнію: розчини із зниженим вмістом (0,25 ммоль/л), оптимальним вмістом (0,50 ммоль/л) і підвищеним вмістом (0,75 ммоль/л) [318].

11. За концентрацією йонів кальцію: розчини із зниженим вмістом (1,25 ммоль/л і нижче), оптимальним вмістом (1,75 ммоль/л) і підвищеним вмістом (від 2,0 ммоль/л до 2,25 ммоль/л) [318].

12. За кількістю камер у контейнері: одно-, дво- і трикамерні [338].

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

3.6 Концептуальні підходи до розробки технологічного процесу перитонеальних діалізних розчинів

Багато авторів розглядають значення рН розчину і вміст ПДГ як найбільш критичні показники якості ПДР [35, 239, 257, 352, 380, 401].

Для зменшення утворення ПДГ під час термічної стерилізації та наступного зберігання ПДР, а також для збільшення їхньої біосумісності використовують декілька технологічних методів. Один з них – це виробництво ПДР у двох- або трикамерних контейнерах. У кожній камері за допомогою допоміжних речовин (найчастіше натрію гідроксиду й хлористоводневої кислоти) створюється оптимальне значення рН для зменшення процесів розкладу діючих і допоміжних речовин протягом стерилізації та зберігання розчинів. В одній із камер перебуває концентрований розчин глюкози з оптимальним значенням рН, при якому деградація глюкози є найменша. Інформація різних публікацій щодо величини рН глюкозовмісної камери відрізняється. Значення рН розчину камери з глюкозою вказують як 3,2, 4,0 або від 1,0 до 3,0 [27, 85, 257, 381]. В іншій камері є електроліти, зокрема активна речовина з буферними властивостями при вищому значенні рН [381, 401]. Відокремлення глюкози від натрію лактату також сприяє мінімальному утворенню ацетальдегіду [414]. Змішування вмісту камер безпосередньо перед застосуванням призводить до утворення ПДР із потрібним вмістом глюкози й значенням рН розчину від 5,5 до 7,0 залежно від природи компонентів і мінімальним вмістом ПДГ [257].

Іншим технологічним методом є підбір оптимального значення рН розчинів до стерилізації для досягнення максимально можливого рН після стерилізації [35]. Ще

одним технологічним методом є оптимізація умов автоклавування розчину, зокрема часу нагріву й охолодження автоклава [184, 401, 414]. На нашу думку, оптимізація умов стерилізації за параметрами часу нагріву й охолодження автоклава, часу охолодження продукції в комбінації з підбором оптимального значення рН розчину до стерилізації приведуть до зниження деградації глюкози і відповідно зменшення вмісту ПДГ, які поглинають світло в ультрафіолетовій ділянці спектра, і підвищеного показника рН простерилізованого розчину в однокамерних контейнерах.

Визначення періоду часу після стерилізації, протягом якого ПДР не слід застосовувати в медичній практиці, є одним із важливих аспектів фармацевтичної розробки ПДР. Це пов'язано з тим, що протягом перших тижнів зберігання відбувається суттєве зменшення концентрації 3,4-ДГЕ, найбільш цитотоксичного для очеревини ПДГ. Протягом перших тижнів зберігання 3,4-ДГЕ перетворюється в менш токсичні сполуки, серед яких переважає 3-ДГ [237]. Наступним важливим аспектом ПДР є температура зберігання [237]. Якщо температура підвищується, 3,4-ДГЕ легко утворюється зі своїх прекурсорів (попередників): 3-ДГ і енол 3-деоксиальдоза-2-ену [237, 239, 315, 339].

Як свідчать дані літератури й власні експериментальні дослідження [12, 34, 35], під час фармацевтичної розробки розчинів для ПД потрібно для кожного розчину: визначити оптимальний режим термічної стерилізації, зокрема час нагрівання й охолодження автоклава після стерилізації; підібрати оптимальне рН розчину до стерилізації, коли розклад глюкози буде найменший за механізмом дегідратації, циклізації і фрагментації; визначити проміжок часу після стерилізації, протягом якого ПДР не застосовують для зменшення вмісту найцитотоксичнішого 3,4-ДГЕ протягом зберігання; визначити температуру зберігання ПДР, оскільки підвищення температури сприяє збільшенню концентрації 3,4-ДГЕ з пулу його прекурсорів; підібрати оптимальні пакувальні матеріали. Для уникнення перитонітів ПДР повинні міститися в контейнері, обладнаному ін'єкційним портом і з'єднувачем, вкладених у прозорий пластиковий пакет або в контейнері, обладнаному ін'єкційним портом, з інтегрованим за допомогою двох магістралей і

У-з'єднувача порожнім пластиковим мішком для дренажу, вкладених у прозорий пластиковий пакет; визначити вміст 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ як під час міжопераційного контролю, так і під час випуску та протягом зберігання [50].

Як підсумок, на підставі бібліосемантичного аналізу й власних експериментальних даних [50], наведених у розділах 4 і 6, розроблено блок-схему фармацевтичної розробки ПДР (рис. 3.1).

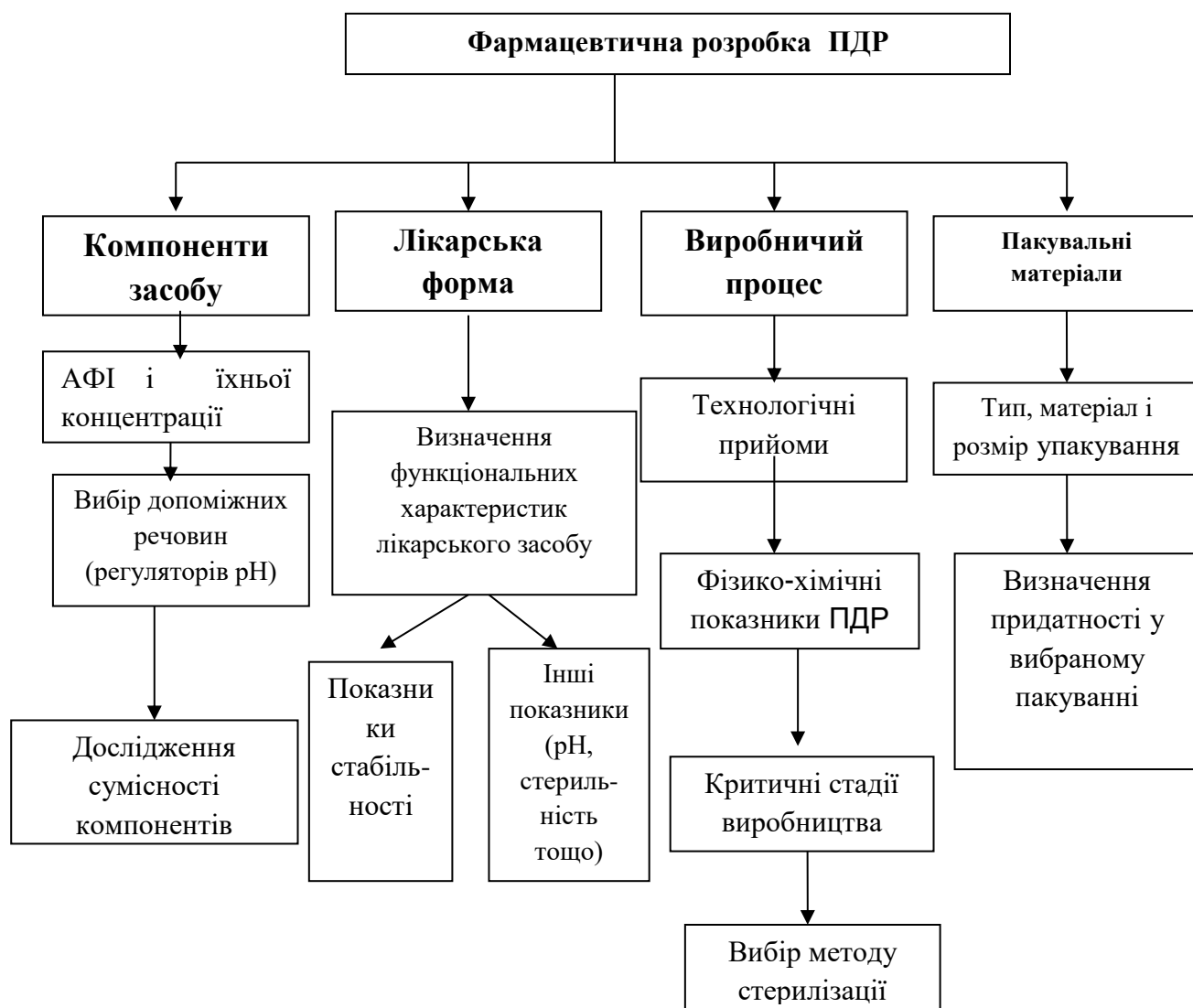


Рисунок 3.1 – Блок-схема фармацевтичної розробки розчинів для ПД.

3.7 Розробка й обґрунтування специфікацій на перитонеальні діалізні розчини

Одним із завдань нашого дослідження було обґрунтування показників якості й критеріїв прийнятності ПДР для складання специфікацій та відповідно організації їх вітчизняного промислового виробництва. Специфікації – це стандарти якості, які

пропонує і обґрунтовує виробник, а погоджують компетентні уповноважені органи, що є умовою для реєстрації ЛЗ в країні. Розділ 3.2.Р.5 «Контроль лікарського препарату» реєстраційних документів у форматі загального технічного документа містить, зокрема, обґрунтування показників якості й критеріїв їх прийнятності [48]. У специфікації наводять перелік випробувань, посилання на аналітичні методики й відповідні критерії прийнятності, які являють собою числові межі, інтервали або інші критерії для випробувань, що описують. Специфікація подає систему критеріїв, яким повинні відповідати АФІ або ЛЗ для того, щоб їх вважали придатними для передбачуваного медичного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що АФІ і/або ЛЗ відповідає наведеним критеріям прийнятності за умови, що випробування проводили відповідно до зазначених аналітичних методик [48, 137].

Монографія на розчини для ПД відсутня у ДФУ, проте наявна в ЄФ і БФ [205, 241]. Ці монографії подають показники якості, критерії прийнятності цих показників і методики контролю якості. Однак фармакопейні монографії є регуляторними специфікаціями, які подають граничні значення показників якості ЛЗ на момент закінчення терміну його зберігання без обґрунтування. Обґрунтування показників специфікації та їх критеріїв прийнятності розширює знання про склад і функціональні характеристики ЛЗ. Специфікації на ЛЗ, які застосовують при випуску, повинні містити суворіші критерії.

Згідно з вимогами монографій БФ і ЄФ [205, 241] до показників якості, які потрібно внести в специфікацію для контролю якості ПДР, належать:

- показники якості, які описують загальні характеристики ПДР як ЛФ: опис, прозорість і ступінь забарвлення, рН;
- показники якості, специфічні для парентеральних ЛЗ (об'єм, що витягується, невидимі частки, осмолярність);
- ідентифікація компонентів; кількісне визначення компонентів;
- випробування на чистоту (контроль ПДГ, а саме 5-ГМФ й споріднених сполук); показники якості, специфічні для ПДР (вміст алюмінію);

– випробування безпеки (визначення вмісту бактеріальних ендотоксинів або пірогенів, стерильності) [48, 91, 124, 125].

Особливістю ідентифікації компонентів у ПДР є те, що АФІ наявні в малих кількостях і заважають виявленню один одного. Монографія БФ на «Розчини для перитонеального діалізу» подає для ідентифікації йонів такі методики [205]:

- калій: реакція *b* (негайне утворення жовтого або оранжево-жовтого осаду дикалію натрію кобальтинітриту);
- кальцій: реакція *a* (червоне забарвлення хлороформного шару за наявності гліоксальгидроксианілу, натрію гідроксиду розведеного й натрію карбонату);
- натрій: реакція *b* (утворення білого кристалічного осаду натрію метоксифенілацетату);
- хлориди: реакція *a* (утворення білого осаду срібла нітрату);
- ацетати: реакція *b* після утворення і відгону оцтової кислоти (утворення синього забарвлення або синього осаду за наявності лантану нітрату, 0,05 М розчину йоду й розчину аміаку розведеного Р2);
- магній: утворення сполуки рожевого кольору з розчином титанового жовтого;
- глюкоза: реакція з купрум (II) гідроксидом (утворення розчину синього кольору, під час нагрівання якого формується червоний осад);
- лактати й гідрогенкарбонати ідентифікують одночасно з кількісним визначенням методом високоефективної рідинної хроматографії [46, 48].

Показники «Опис», «Прозорість» і «Ступінь забарвлення» є типовими й характеризують будь-який ЛЗ для парентерального застосування. Відповідно до монографій БФ і ЄФ ПДР повинні бути прозорими й за ступенем забарвлення не перевищувати розчин порівняння У₄. Як свідчать результати експериментальних досліджень, жовтизна ПДР зумовлена деградацією глюкози під час їх термічної стерилізації [48, 205, 241].

Показник рН ПДР є дуже важливим, тому що впливає на функціональні характеристики очередини, а також деградацію глюкози [401]. Відповідно до вимог ЄФ значення рН лактатних та ацетатних ПДР повинно бути в межах від 5,0 до 6,5 і

для гідрокарбонатних ПДР – від 6,5 до 8,0. Щоб забезпечити величину рН глюкозолактатних ПДР у межах від 5,0 до 6,5, потрібно використовувати хлористоводневу кислоту як коректор рН. Протягом зберігання ПДР відбувається зміна їхніх величин рН, зумовлена перетвореннями ПДГ. Тому при випуску продукції межі рН повинні бути вужчими (від 5,40 до 5,70) [48, 82].

Відповідно до вимог Настанови з якості 42-3.2:2004 максимально допустиме відхилення вмісту діючих речовин у ГЛЗ на момент його виробництва не повинне перевищувати $\pm 5\%$. Такі межі є прийнятними без обґрунтування [48, 137].

Монографія Європейської та Британської фармакопей подає межі для всіх компонентів 95–105 %, за винятком йонів натрію [205, 241]. Для йонів натрію визначено діапазон 97,5–102,5 %. Такий самий діапазон заявлено для розчинів для ГД і гемофільтрації. Величина $\pm 2,5\%$, на нашу думку, обґрунтовується тим, що відхилення від нормального вмісту йонів натрію в плазмі є невелике (140 ± 5) ммоль/л (або 140 ммоль/л $\pm 3,57\%$) [48]. Тому для запобігання гіпо- або гіпернатріємії розчини для діалізої терапії повинні мати вміст йонів натрію з незначним відхиленням від номінального вмісту. Відповідно до наказу МОЗ України й НАМН України № 280/44 від 11 травня 2011 року концентрація в розчині для ГД повинна бути (140 ± 4) ммоль/л (140 ммоль/л $\pm 2,8\%$), якщо вміст йонів натрію в плазмі становить (140 ± 15) ммоль/л. Якщо вміст йонів натрію в плазмі становить менше ніж 125 ммоль/л, їхня концентрація в розчині для ГД повинна бути на 15 ммоль/л вище концентрації йонів натрію в плазмі. У разі, якщо вміст йонів натрію понад 155 ммоль/л, то концентрація йонів натрію в розчині для ГД повинна бути на (1–3) ммоль/л нижчою рівня йонів натрію в плазмі [48, 133].

У монографії ЄФ та БФ на ПДР [205, 241] виявлено контроверсійне питання щодо нормування вмісту хлоридів і йонів натрію: вміст хлорид- і лактат-йонів повинен бути в межах від 95 % до 105 %, проте вміст йонів натрію повинен бути в межах від 97,5 % до 102,5 %. Концентрація йонів натрію зумовлена вмістом натрію хлориду й натрію лактату. Натрію хлорид складає приблизно 97 % вмісту всіх хлорид-йонів у ПДР, а вміст лактат-йонів зумовлений виключно вмістом натрію

лактату. Отже, за відповідності вмісту хлоридів і лактат-йонів вимогам фармакопеї, вміст йонів натрію може не відповідати вимогам, наприклад, за вмісту хлоридів і лактат-йонів 97,4 % і вмісті йонів натрію 97,4 %, що створює труднощі в процесі аналізу й прийнятті рішення про відповідність ГЛЗ вимогам специфікації через те, що нормування за катіонами є вдвічі жорсткішим, ніж нормування за аніонами тих самих АФІ.

З врахуванням вимог до невизначеності методики аналізу (1,6 %) [86], діапазон кількісного вмісту компонентів під час випуску повинен бути 96,6–103,4 %, щоб гарантовано забезпечити вміст компонентів у межах 95–105 % протягом зберігання [48, 135].

Монографії БФ і ЄФ на розчини для ПД пропонують визначати всі катіони методом ААС шляхом вимірювання абсорбції відповідного розведення розчину за певної довжини хвилі: 589,0 нм для йонів натрію, 766,5 нм – йонів калію, 422,7 нм – йонів кальцію, 285,2 нм – йонів магнію. Хлорид-йони визначають аргентометричним методом, ацетат- і лактат-йони – методом алкаліметричного потенціометричного титрування за наявності ацетонітрилу, гідрокарбонат-йони – ацидиметричним потенціометричним титруванням, глюкози – йодометричним методом. За одночасної наявності лактат- і гідрокарбонат-йонів пропонують метод високоефективної рідинної хроматографії з використанням рефрактометричного детектора [205, 241].

Як показали власні дослідження, фармакопейні методики кількісного визначення лактат-йонів і глюкози в ПДР не відтворюються, що стало основою для розробки альтернативних методик.

Випробування безпеки є надзвичайно важливе для розчинів для ПД. Випробуванню на наявність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів мають підлягати всі ЛЗ для парентерального застосування незалежно від дози, об'єму й шляху введення [48, 91, 124, 125]. В основі пірогенної реакції лежить реакція гіпоталамічного центру терморегуляції на дію пірогенних речовин [125, 126]. За наявності відповідного обґрунтування як альтернативу випробуванню на

бактеріальні ендотоксини можна запропонувати тест на пірогени. Вміст бактеріальних ендотоксинів повинен бути менше ніж 0,25 ОД/мл. Для випробування на пірогени вводять 10 мл ПДР на 1 кг маси тіла кролика. Такий великий об'єм тест-дози для випробування на пірогени й низький вміст бактеріальних ендотоксинів зумовлені тим, що ПДР вводяться в організм у великих кількостях. Випробування на наявність пірогенів і бактеріальних ендотоксинів проводять відповідно до вимог монографії «Пірогени» ДФУ, 2.6.8 і ДФУ, 2.6.14. Під час розробки методики з визначення вмісту бактеріальних ендотоксинів потрібно вивчити наявність пригнічувального або активувального впливу значення рН розчинів і компонентів розчину на взаємодію лізату з бактеріальними ендотоксинами [91, 124–126].

ПДР повинні піддавати контролю на стерильність. ДФУ рекомендує використовувати мембранну фільтрацію, попередньо провівши перевірку придатності методики випробування. Інтерпретація результатів контролю на стерильність базується на припущенні, що отримані результати є ідентичні для кожного контейнера серії [48, 86]. Тому під час розробки технологічного процесу ПДР потрібно розробити план відбору зразків, оскільки тестування кожного контейнера провести неможливо [48].

Показник «Механічні включення» є важливим показником якості для парентеральних ЛЗ. Згідно з монографією БФ ПДР витримують випробування, якщо середня кількість часток у досліджуваних контейнерах не перевищує 25 в 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше й не перевищує 3 в 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше [205].

Відповідно до Настанови з якості 42-3.2:2004 важливим показником якості є осмолярність ЛЗ для парентерального застосування [137]. У ході фармацевтичної розробки такого ЛЗ потрібно довести, що розрахована (теоретична) осмолярність незначно відрізняється від експериментальної. Електроліти ПДР забезпечують лише ізоосмолярність (270 мосмоль/л). Додавання глюкози моногідрату в концентрації 15, 25 і 42,5 г на 1 л розчину забезпечує потрібний ступінь гіперосмолярності розчину: $270+76=346$, $270+126=396$ і $270+215=485$ мосмоль/л відповідно [48, 74].

Ще одним важливим показником якості й безпеки розчинів для ПД є вміст алюмінію, що може бути наявний як домішка в АФІ (кальцію хлориді дигідраті, кальцію хлориді гексагідраті, калію хлориді, натрію хлориді, магнію хлориді гексагідраті) і воді для ін'єкцій [48, 144]. Важливість цього показника зумовлена тим, що йони алюмінію накопичуються в організмі й викликають остеомаліцію, енцефалопатію і анемію, особливо в діалітичних пацієнтів. У цих пацієнтів з хронічною алюмінієвою інтоксикацією можливий розвиток дефекту мінералізації кісток, який характеризується відкладанням алюмінію на межі між остеоїдом і кальцинованою тканиною. Вміст алюмінію в ПДР не повинен перевищувати 10 мкг/л [128]. Алюміній визначають шляхом порівняння флуоресценції хлороформних витяжок, які вміщують 5 г/л гідроксихіноліну, випробовуваного розчину й еталону. Флуоресценцію вимірюють за довжини хвилі 518 нм, використовуючи збуджуюче випромінювання за довжини хвилі 392 нм [48]. ЄФ 10 рекомендує метод ААС для визначення алюмінію [241].

Наступними важливими показниками якості й безпеки розчинів для ПД є вміст ПДГ у розчинах для ПД (5-ГМФ, глюкозон, 3-ДГ і 3,4-ДГЕ тощо) [257]. Монографія БФ і ЄФ нормує тільки вміст 5-ГМФ в ПДР на момент закінчення терміну зберігання. Його концентрація в ПДР залежить від концентрації глюкози й природи буферної основи і не повинна перевищувати 10 мкг з розрахунку на 25 мг глюкози і 20 мкг з розрахунку на 25 мг глюкози, якщо розчин вміщує натрію гідрокарбонат [48, 68, 205, 241].

Специфікаційні показники глюкозолактатних ПДР наведено в табл. 3.8.

На сьогодні залишається не вирішеною проблема відтворюваності методик визначення кількісного вмісту 5-ГМФ, лактат-йонів, глюкози, нормування оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228–230 нм або вмісту 3-ДГ і 3,4-ДГЕ під час опрацювання, випуску й протягом зберігання, а також корекція величини рН розчинів на стадії їх приготування, не описано ризики в технологічному процесі ПДР тощо.

Таблиця 3.8 – Показники якості ПДР та критерії їх прийнятності

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Прозора жовтувата рідина	За п. 1 МКЯ
Ідентифікація	Реакція (с) на натрій Реакція на кальцій (с) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (а) на хлориди Реакція на лактати Характерна реакція на цукри з мідно-тартратним 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
Прозорість розчину	Має бути прозорим	За п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.2.1
Кольоровість розчину	Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон Y ₄	За п. 4 МКЯ, ДФУ, 2.2.2, метод I
pH	Від 5,0 до 6,5	За п. 5 МКЯ, ДФУ, 2.2.3
5-ГМФ	10 мкг на кожні 25 мг глюкози	За п. 6 МКЯ
Алюміній	Не більше ніж 10 мкг/л	За п. 7, МКЯ, ДФУ, 2.2.23
Об'єм, що витягається	Не менший номінального	За п. 8 МКЯ, ДФУ, 2.9.17
Стерильність	Має бути стерильним	За п. 9 МКЯ, ДФУ, 2.6.1
Бактеріальні ендотоксини або Пірогени	Граничний вміст ендотоксинів має бути менше ніж 0,25 МО/мл Має бути апірогенний	За п. 10 МКЯ, ДФУ, 2.6.14 ДФУ, 2.6.8
Механічні включення: видимі частки	Практично вільний від часток	За п. 11 МКЯ, ДФУ, 2.9.20
Механічні включення: невидимі частки	Препарат витримує випробовування, якщо середня кількість часток у випробовуваних контейнерах не перевищує 25 в 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 3 в 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше.	За п. 12 МКЯ, ДФУ, 2.9.19
Кількісне визначення		
йони натрію	від 95 % до 105 %	За п. 13.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.22, метод I
йони кальцію		За п. 13.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.23
йони магнію		За п. 13.3 МКЯ
хлорид-йони		За п. 13.4 МКЯ
лактат-йони		За п. 13.5 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
Глюкоза		За п. 13.6 МКЯ

Висновки до розділу 3

1. Виявлено, що кількість діалітичних пацієнтів у світі зростає. Встановлено причини цього збільшення. Виявлено, що в Україні щорічно зростає кількість хворих на ХХН, зокрема V стадії, а також кількість пацієнтів, яких лікують методом ПД.

2. Визначено, що в Україні на 6 квітня 2020 року було зареєстровано 20 ПДР зі співвідношенням йонів кальцію та магнію 1,75:0,5, 1,25:0,5, 1,75:0,25, 1,25:0,25 (у ммоль/л) і різним вмістом глюкози, з яких шість розчинів вітчизняного виробництва.

3. Наведено вимоги до складу, якості й безпеки ПДР зважаючи на особливості внутрішньоперитонеального шляху введення. Обґрунтовано компонентний склад ПДР з врахуванням порушень водно-електролітного й кислотно-основного балансів за ХХН.

4. На основі проведеного аналізу літературних джерел і власних досліджень запропоновано класифікацію розчинів для ПД: за природою і концентрацією осмотично-активної речовини, буферної основи, показником рН, вмістом ПДГ, осмолярністю, рівнем УФ, концентрацією йонів натрію, калію, кальцію, магнію, кількістю камер у контейнері (одно-, дво-, трикамерні).

5. Описано концептуальні підходи до розроблення технологічного процесу зважаючи на критичні показники якості ПДР (рН, вміст ПДГ і стерильність) і наведено особливості технологічного процесу.

6. На підставі бібліосемантичного аналізу, вимог монографії БФ на розчини для ПД, ДФУ, Настанови з якості 42-3.2:2004, розробленого методологічного підходу й власних експериментальних досліджень запропоновано склад ПДР і схему фармацевтичної розробки, розроблено й обґрунтовано показники якості і їх критерії прийнятності для ПДР (опис, ідентифікація, прозорість і ступінь забарвлення розчину, значення рН, об'єм, що витягається, вміст алюмінію та 5-ГМФ, бактеріальні ендотоксини або пірогени, стерильність, невидимі частки, кількісний вміст компонентів, осмолярність тощо). Виявлено дискусивні питання щодо нормування вмісту йонів натрію та лактат- і хлорид-йонів (97,5–102,5 % проти 95–105 %).

Результати досліджень розділу 3 висвітлено в таких публікаціях:

1. Борисенко Т. А., Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмотичного розчину для перитонеального аналізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 3. С. 43–46.
2. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2007. Вип. ХІХ, Т. 2. С. 369–374.
3. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 1. С. 8–11.
4. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбо-натних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 68–74.
5. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.
6. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали ІІ міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012 р. Львів, 2012. С. 468–469.
7. 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.
8. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Корецькая А. М. Состояние регистрации растворов для проведения диализной терапии в Украине. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. трудов. Волгоград, 2013. Вып. 68. С. 366–368.
9. Гудзь Н. І. Проблемы использования стеклянных контейнеров для стерильных растворов. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*: сб. науч. трудов. Волгоград, 2015. Вып. 70. С. 107–109.
10. Гудзь Н. І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 2 (68). С. 33–40.
11. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263.
12. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Сувала О. І. Передумови фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали ІІ міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 82–85.
13. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Обґрунтування вмісту іонів кальцію в розчинах для перитонеального діалізу. *Бабенківські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 30.
14. 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.

15. Гудзь Н. І., Каплун І. В., Коритнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці. *Управління якістю в фармацевції* : матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.

16. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Войтенко Г. М., Шматенко О. П., Дроздова А. О., Гудзь Н. І., Власенко І. О., Руденко В. В., Коритнюк О. Я., Борисенко Т. А., Оліфірова Т. Ф., Притула Р. Л., Малецька З. В. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : навчальний посібник. Київ, 2012. 76 с.

17. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізої терапії. *Клінічна фармацевція, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47.

18. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А. Аналіз ринку інфузійних розчинів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 6. С. 28–31.

19. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899.

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

21. 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.

22. Gudz N., Vilous S. Using biochemical approaches for the choice of substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68.

23. Ділай Н. В., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Особливості розробки методики виявлення бактеріальних ендотоксинів у перитонеальних діалізних розчинах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 106–108.

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

25. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармацевція*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ДЕГРАДАЦІЇ ГЛЮКОЗИ

ПДР є багатокомпонентними ЛЗ, які з позицій технології ЛЗ містять фармацевтично несумісну композицію: глюкозу й натрію лактат як активну речовину з лужними властивостями, яка впливає на деградацію глюкози [59, 67].

Глюкозу як АФІ широко використовують у складі розчинів для інфузій і ПД в концентрації від 5 % до 40 % і від 1,35 % до 4,25 % відповідно для надання інфузійним розчинам дезінтоксаційних і енергетичних властивостей та ПДР гіперосмолярності певного ступеня, щоб створювати УФ в пацієнтів із ХХН V стадії [52]. Глюкозовмісні розчини піддають термічній стерилізації, щоб гарантувати їхню стерильність [52, 59, 75, 257]. Максимальна добова доза для 5 % інфузійного розчину глюкози становить 2 л, а ПДР залежно від модифікації ПД вводять в організм пацієнта від 8 л до 40 л і більше на добу протягом життя [82, 328].

Питаннями деградації глюкози займаються вчені різних галузей науки й практики віддавна [199, 257, 357, 379]. Однак в останні десятиліття ці питання набули особливої актуальності у зв'язку зі збільшенням використання ПД для лікування пацієнтів із V стадією ХХН і виявленням негативного впливу глюкози й ПДГ на перитонеальну мембрану і в цілому на організм [227, 229, 233, 237–240, 315].

Деградація глюкози залежить від її концентрації, рН розчину до стерилізації, режиму теплової стерилізації, концентрації натрію лактату [28, 35, 257, 322]. За наявності натрію лактату ступінь деградації глюкози може підвищуватися за механізмом фрагментації. Під час термічної стерилізації і зберігання глюкозовмісних розчинів утворюються різноманітні ПДГ з певними фізико-хімічними й токсичними властивостями (метилглюксаль, глюксаль, формальдегід, ацетальдегід, 3-ДГ, 3,4-ДГЕ, 5-ГМФ тощо) [52, 184, 190, 208, 229, 233, 237–239, 255, 257, 298, 329, 393, 414]. 3,4-ДГЕ ідентифікований як найбільш цитотоксична сполука, яка пригнічує життєдіяльність фібробластів L-929 і перитонеальних мезотеліальних клітин, спричиняє апоптозу лейкоцитів і ниркових клітин [208, 299,

329]. Тому збільшення значення рН простерилізованих розчинів і зменшення утворення ПДГ протягом термічної стерилізації ПДР є одними з найважливіших аспектів поліпшення їхньої біосумісності [184, 239, 257, 298].

Тому під час фармацевтичної розробки ПДР потрібно забезпечити оптимальні склад і умови технологічного процесу (значення рН розчину до стерилізації, пов'язане з кількістю стабілізаторів і режим стерилізації), щоб мінімізувати утворення 3,4-ДГЕ і відповідно отримати розчини з якомога найвищим значенням рН після стерилізації [217]. Проте технологічний процес лабораторних серій повинен моделювати виготовлення промислових серій [46, 138].

4.1 Обґрунтування вибору значення рН і стабілізаторів

Для вивчення закономірностей впливу рН на розклад глюкози протягом термічної стерилізації було виготовлено лабораторні серії розчинів для ПД (табл. 4.1). Для розробки складу й лабораторної технології досліджували розчини такого електролітного складу (у ммоль/л): йони натрію 92, 102, 112, 132, 134, 150; йони кальцію 1,25, 1,75; йони магнію 0,25, 0,5; хлорид-йони 94, 95, 100, 103,5, лактат-йони 0, 10, 20, 35, 40, 60. Усі розчини містили 15, 25, 27,5, 42,5 або 44,0 г/л глюкози моногідрату [33, 56]. Склад запропонованих розчинів відповідав вимогам монографії ЄФ на розчини для ПД.

Розчини з вмістом лактат-йонів 0, 10 і 20 ммоль/л є основою відповідно гідрокарбонатних і лактатно-гідрокарбонатних розчинів, які виробляють у двокамерних контейнерах, вміст яких змішують безпосередньо перед медичним застосуванням ПДР [33, 34, 56, 250]. Вважають, що лактатногідрокарбонатні й гідрокарбонатні розчини є біосуміснішими у зв'язку зі значеннями рН, близькими до фізіологічних, відсутністю або зменшеним вмістом лактат-йонів, а також меншим вмістом ПДГ, оскільки розчини глюкози при дуже низькому значенні рН і за наявності лужного компонента стерилізують у різних камерах або контейнерах [217, 227].

Склад розчинів лабораторних серій ПДР для технологічних і аналітичних досліджень наведено в табл. 4.1.

Для упакування обрали пляшки групи II, виготовлені зі скла марки МТО, і полімерні контейнери, виготовлені з ПВХ. Використовували такі режими стерилізації: автоклавування за температури $(111 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 45 хв (режим 1) і $(122 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 15 хв (режим 2) [31, 35, 47, 67].

Таблиця 4.1 – Склад досліджуваних лабораторних серій розчинів для ПД

№	Номер лабораторної серії	Концентрація іонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л	¹ Режим стерилізації	Вид упакування
		Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ CH(OH)COO ⁻			
1	11205	132	1,25	0,25	95	40	15,0	Режим 1	Скляні контейнери
2	10407	150	1,75	0,25	94	60	27,5	Те саме	Те саме
3	20407	150	1,75	0,25	94	60	44,0	»	»
4	10408	102	1,25	0,25	95	10	42,5	»	»
5	20408	112	1,25	0,25	95	20	42,5	»	»
6	30508	92	1,25	0,25	95	0	15,0	»	»
7	40508	112	1,25	0,25	95	20	42,5	»	»
8	51008	92	1,25	0,25	95	0	15,0	»	»
9	61008	92	1,25	0,25	95	0	42,5	»	»
10	10112	134	1,75	0,5	103,5	35	25,0	Режим 2	»
11	10413	132	1,25	0,25	95	40	15,0	Те саме	»
12	20413	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	»
13	30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	»	»
14	40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	»
15	10415	132	1,25	0,25	100	35	15,0	»	»
16	20415	132	1,25	0,25	100	35	25,0	»	»
17	30415	132	1,25	0,25	100	35	42,5	»	»
18	21116	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	ПВХ контейнери
19	10117	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	Те саме
20	10518	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	Скляні контейнери
21	20518	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	ПВХ контейнери

Примітка. 1. режим 1 – стерилізація насиченою парою під тиском при (111 ± 1) °C протягом 45 хв; режим 2 – стерилізація парою під тиском при (122 ± 1) °C протягом 15 хв.

Відповідно до даних літератури час стерилізації ПДР коливається у широких межах (від 15 хв до 80 хв) за температури 121 °С [167, 254, 237, 239, 298, 299]. Тривалий час стерилізації, на нашу думку, може пояснювати нижчі значення рН (близько 5,2) простерилізованих розчинів для ПД і підвищений вміст ПДГ. Стерилізація за температури 121 °С протягом 10–12 хв уже має негативний вплив на хімічну стабільність ГЛЗ [160].

Підбір рН середовища ПДР треба науково обґрунтувати, щоб зменшити термодеградацію глюкози, а також підвищити біосумісність ПДР з очервиною. Здебільшого для хімічної стабільності ЛФ до її складу додають одну або декілька допоміжних речовин на стадії приготування розчину (антиоксиданти, буфери й рН-регулювальні речовини) [28, 38, 45, 59, 268]. Наприклад, для корекції показника рН і відповідно стабілізації ПДР можуть використовувати хлористоводневу кислоту або натрію гідроксид [31, 33]. Використання інших кислот і лугів, зокрема, сірчаної або фосфорної кислот, калію гідроксиду, не допускається, оскільки це може спричинити суттєве зростання концентрації сульфат-, фосфат-йонів або йонів калію в плазмі крові через надзвичайно великі об'єми ПДР, які вводять в організм людини протягом доби й життя.

Експериментально визначені кількості регуляторів величини рН для забезпечення потрібного значення рН розчинів до стерилізації подано в табл. 4.2 [32, 35, 56, 59].

Таблиця 4.2 – Кількості регуляторів рН залежно від значення рН розчинів для ПД до стерилізації

рН до стерилізації	Кількість і природа стабілізатора, у мл на 1 л розчину, концентрація лактат-йонів у ммоль/л, номер лабораторної серії							
	0,01M NaOH, 0,1M NaOH, 0,1M HCl, 1M HCl			1 M HCl				
	0 (30508)	0 (51008)	0 (61008)	10 (10408)	20 (20408, 40508)	35 (10112)	40 (10413, 20413, 30513, 40513)	60 (10407, 20407)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8,10	1,1 0,1M NaOH	—	—	—	—	—	—	—
7,10–7,30	—	15,2 мл 0,01M NaOH		—	0,95 0,1M NaOH	—	—	—

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6,40–6,65	–	–	–	0	2 0,01 M NaOH	0	0	0
6,01–6,30	0,40 0,1M NaOH	–	–	0,01	0,02	0,10–0,20	0,13– 0,15	0,033– 0,086
5,90–6,00	–	–	–	0,05	0,09	–	–	0,33
5,76–5,89	–	0		–	–	–	–	–
5,60–5,75	–	–	–	0,11	0,2–0,26	0,40	0,45– 0,56	0,64– 0,73
5,41–5,59	–	–	–	–	–	0,60	1,00– 1,10	
5,26–5,40	0	–	–	0,20	0,40	–	1,10– 1,60	1,28– 1,47
5,00–5,25	–	–	0,12 мл 0,1M HCl	0,38	0,80	1,0–1,2	1,55– 1,85	2,4–2,5
4,61–4,99	–	0,12 мл 0,1M HCl	–	–	–	–	–	–
4,40–4,60	–	0,50 мл 0,1M HCl	0,60 мл 0,1M HCl	–	0,60 мл 0,1M HCl	–	–	–
3,80–4,10	0,92 мл 0,1M HCl			–	5,90	0,92 мл 0,1M HCl	–	–
2,90–3,00	11 мл 0,1M HCl	1,12 1M HCl		–	–	–	–	–
2,43–2,45	–	4 1M HCl		–	–	–	–	–
2,03–2,06	10,0 мл 1M HCl			–	–	–	–	–

Кінець таблиці 4.2

рН до стери- лізації	Кількість і природа стабілізатора, у мл на 1 л розчину, концентрація лактат-йонів у ммоль/л, номер лабораторної серії		
	1 M HCl		
	35 (10415, 20415, 30415)	40 (21116, 10117)	40 (10518, 20518)
1	10	11	12
8,10	–	–	–
7,10–7,30	–	–	–
6,40–6,65	0	0	0
6,01–6,30	0,20	0,10	
5,90–6,00	–	0,16	0,17
5,76–5,89	–	0,25	0,33
5,60–5,75	0,48–0,49	–	0,50
5,41–5,59	0,73–1,00	0,5–0,70	0,70–0,77
5,26–5,40	1,33	1,0	–
5,00–5,25	1,60	1,25–1,63	–

У табл. 4.3 подано значення рН розчинів до і після стерилізації з акцентуванням уваги на величині зміни рН розчину після стерилізації [32, 35, 56]. Зменшення рН розчинів після стерилізації свідчить про деградацію глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот: левулінової, форміатної, ацетилакрилової, 5-гідроксиметилфуранкарбонової та інших [32, 33, 56, 167, 199, 412].

Після розчинення активних субстанцій (натрію хлориду, магнію хлориду гексагідрату, кальцію хлориду гексагідрату, 60 % розчину натрію лактату й глюкози моногідрату) у воді для ін'єкцій, значення рН лактатовмісних розчинів було в межах від 6,40 до 6,65, а розчинів без натрію лактату – від 5,30 до 6,00 [12, 32, 33, 35, 61, 67]. Вищі значення рН лактатовмісних розчинів спричинені лужною реакцією натрію лактату. Розчини кожної серії розділяли на частини (підсерії) для отримання розчинів із різним значенням рН, використовуючи основний розчин шляхом додавання регуляторів рН (стабілізаторів) (0,01 М і 0,1 М розчини натрію гідроксиду або 0,1 М і 1 М хлористоводневої кислоти) до його частини [32, 33, 67]. Отриманими розчинами з певним значенням рН наповнювали контейнери, які закривали пробками й герметично завальцьовували. Після цього контейнери стерилізували в автоклавах за температури 111 °С протягом 45 хв або 121 °С протягом 15 хв для вивчення стабільності розчину під час термічної стерилізації залежно від значення рН розчину до стерилізації [12, 32, 33, 35].

Як свідчать експериментальні дані, для отримання певного значення рН лактатовмісних розчинів (від 6,30 до 3,80) потрібно додавати 1 М розчин хлористоводневої кислоти в об'ємі від 0,01 мл до 5,90 мл на 1 л розчину. Об'єм розчину даного регулятора рН залежить від вмісту натрію лактату в розчині й значення рН розчину до стерилізації [35, 56, 61]. Кількість регулятора рН для глюкозовмісних розчинів без натрію лактату залежить від значення рН розчину до стерилізації. Для отримання певного значення цих рН розчинів від 2,0 до 8,1 треба використовувати 0,1 М розчин натрію гідроксиду, 0,1 М і 1 М розчини хлористоводневої кислоти. Загалом, вибір і об'єм стабілізаторів (0,01 М і 0,1 М розчини натрію гідроксиду, 0,1 М і 1 М розчини хлористоводневої кислоти) залежать від складу розчину, потрібного значення рН розчину до стерилізації, а також загального об'єму розчину в разі виготовлення лабораторних серій [32, 33, 56].

Таблиця 4.3 – рН досліджуваних розчинів до і після стерилізації

Діапазон рН до стерилізації	Концентрація лактат-йонів (ммоль/л), глюкози моногідрату (%), номер серії												
	0; 1,5 30508	0; 1,5 51008	0; 4,25 61008	10; 4,25 10408	20; 4,25 20408	20; 4,25 40508	60; 4,4 20407	40; 1,5 10413	40; 4,25 20413	40; 1,5 30513	40; 4,25 40513	35; 2,5 10112	60; 2,75 10407
	рН після стерилізації/ Δ рН ¹												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
8,10	4,6/3,50	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7,10–7,35	–	4,77/2,57	4,08/3,21	–	–	5,38/1,73	–	–	–	–	–	–	–
6,40–6,65	–	–	–	5,22/1,20	5,41/1,03	–	5,59/0,86	6,39/0,13	5,48/1,06	5,63/1,01	5,31/1,33	5,99/0,49	5,70/0,8
6,01–6,30	4,59/1,44	–	–	5,22/0,93	5,37/0,80	5,38/0,89	5,58/0,67	6,20/0,01	5,50/0,62	5,57/0,64	5,36/0,84	6,02/0,26 5,86/0,31	5,71/0,58
5,90–6,00	–	–	–	5,21/0,72	5,35/0,56	–	5,53/0,37	–	–	–	–	–	5,62/0,28
5,76–5,89	–	4,46/1,38	3,85/2,02	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5,60–5,75	–	–	–	5,20/0,45	5,31/0,33	–	5,44/0,17	5,73/-0,03	5,43/0,30	5,50/0,22	5,31/0,37	5,66/0,08	5,50/0,10
5,41–5,59	4,58/0,90	–	–	–	–	5,29/0,26	–	5,44/-0,02	5,30/0,12	–	5,25/0,18	–	–
5,26–5,40	–	–	–	5,16/0,18	5,21/0,14	–	5,27/0,06	–	–	5,35/0,05	–	5,33/0,02	5,31/-0,04
5,00–5,25	–	–	3,80/1,26	5,06/0,02	5,02/0,01	5,02/0,03	5,11/0,01	5,23/0	5,24/0	5,17/0,03	5,15/0,05	–	5,08/-0,02
4,61–4,99	–	4,35/0,62	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4,30–4,60	–	4,25/0,13	3,85/0,52	–	–	4,59/-0,02	–	–	–	–	–	–	–
3,80–4,10	4,04/0,05	3,90/0,03	3,65/0,18	–	–	4,11/-0,02	–	–	–	–	–	–	–
2,90–3,00	2,95/-0,01	2,94/0,02	2,86/0,04	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,40–2,50	–	2,43/0,02	2,39/0,04	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,00–2,10	2,03/0	2,04/0,02	1,98/0,05	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примітки. 1. Під зміною Δ рН розчину розуміють різницю значень рН до і після стерилізації. 2. Серію стерилізували при двох режимах

Кінець таблиці 4.3

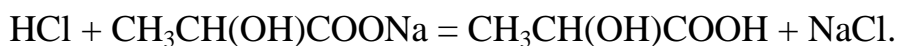
Діапазон рН до стерилі- зації	Концентрація лактат-іонів (ммоль/л), глюкози моногідрату (%), номер серії			
	40; 4,25 21116	40; 2,5 10518a ²	40; 2,5 10518б ²	40; 2,5 20518
	рН після стерилізації/ Δ рН*			
1	15	16	17	18
8,10 і вище	—	—	—	—
7,10–7,30	—	—	—	—
6,40–6,65	5,63/0,84	—	—	—
6,08–6,30	—	—	—	—
6,01–6,07	—	—	—	—
5,90–6,00	5,58/0,33	5,56/0,40	5,42/0,54	—
5,76–5,89	—	—	—	5,69/0,10
5,60–5,75	—	5,48/0,20	5,37/0,31	5,59/0,06
5,41–5,59	5,46/0,13 5,35/0,06	5,44/0,08	5,34/0,18	5,46/-0,02
5,26–5,40	—	—	—	—
5,00–5,25	5,12/0,02	—	—	—
4,61–4,90	—	—	—	—
4,40–4,60	—	—	—	—
3,80–4,10	—	—	—	—
2,90–3,00	—	—	—	—
2,40–2,50	—	—	—	—
2,00–2,10	—	—	—	—

Для отримання певного значення рН глюкозовмісних розчинів без натрію лактату (від 2,03 до 3,00) треба додавати 1 М розчин хлористоводневої кислоти в об'ємі від 1,12 мл до 10,0 мл на 1 л розчину [33, 56]. Щоб забезпечити величину рН від 2,90 до 5,25, потрібно додати 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти в об'ємі від 0,12 мл до 11 мл на 1 л розчину [56]. Додавання розчину натрію гідроксиду певної концентрації потрібно, щоб забезпечити величину рН розчинів від 6,01 до 8,10 (табл. 4.2).

Варто зауважити, що для отримання рН розчинів у межах від 2,90 до 3,00 витрачають однакову кількість хлористоводневої кислоти: 11 мл 0,1 М розчину або 1,12 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти, що, певною мірою, свідчить про відтворюваність технологічного процесу навіть, якщо використовувати розчини хлористоводневої кислоти різної концентрації (лабораторні серії 30508, 51008 і 61008).

Значення рН розчинів до стерилізації практично не залежить від концентрації глюкози моногідрату, що пояснюється відсутністю буферних властивостей останньої (табл. 4.2). Теоретично розраховані значення рН розчинів співпадають з експериментально вимірними. Наприклад, для експериментально визначених значень рН розчинів до стерилізації 2,06, 2,45, 2,96, 3,92, 4,38 і 4,97 розраховані значення рН за вмістом хлористоводневої кислоти були відповідно такі: $\lg(10:1000)=2,00$; $-\lg(4:1000)=2,40$; $-\lg(1,12:1000)=2,95$; $-\lg(0,92:10:1000)=4,04$; $-\lg(0,4:10:1000)=4,40$; $-\lg(0,12:10:1000)=4,92$ (лабораторна серія 51008). Аналогічні значення рН було розраховано для серії 30508: для експериментально визначених значень рН розчинів до стерилізації 2,03, 2,94 і 4,09 розраховані значення рН за вмістом хлористоводневої кислоти були такі: 2,00, 2,96 і 4,05 відповідно [33].

Під час технологічних досліджень було простежено таку залежність: чим нижче значення рН розчину й вища концентрація натрію лактату, тим більше потрібно додати 1 М розчину хлористоводневої кислоти для створення певного значення рН розчину, що можна пояснити так: після додавання хлористоводневої кислоти до глюкозолактатного розчину утворюється лактатна буферна система (молочна кислота – натрію лактат), буферна ємність якої залежить від концентрації натрію лактату й молочної кислоти [32, 35, 56, 61, 174]:



Якщо об'єм хлористоводневої кислоти збільшують, у системі зростає концентрація молочної кислоти і відповідно буферна ємкість розчину [35, 59].

При зростанні кількості лактат-йонів у розчині від 10 ммоль/л до 20 ммоль/л і від 20 ммоль/л до 40 ммоль/л спостерігали збільшення об'єму регулятора рН приблизно в 2 рази для отримання однакового значення рН розчинів до стерилізації. Для отримання рН розчину в межах від 5,60 до 5,75 потрібно додати 0,11 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти до розчину із вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л; від 0,20 мл до 0,26 мл до розчину із вмістом лактат-йонів 20 ммоль/л; від 0,40 мл до 0,49 мл – до розчину з вмістом лактат-йонів 35 ммоль/л, від 0,45 мл до 0,56 мл до розчину з вмістом 40 ммоль/л; від 0,64 мл до 0,73 мл до розчину з вмістом 60 ммоль/л лактат-йонів [35, 56]. Для отримання рН розчину в межах від 5,26 до 5,40 потрібно додати більше стабілізатора: 0,20 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти до розчину із вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л; 0,40 мл до розчину з вмістом лактат-йонів 20 ммоль/л; 1,33 мл до розчину з вмістом 35 ммоль/л, від 1,00 мл до 1,60 мл для розчину з вмістом лактат-йонів 40 ммоль/л; від 1,28 мл до 1,47 мл до розчину з вмістом 60 ммоль/л лактат-йонів. Аналогічну залежність було виявлено і для діапазону рН від 5,00 до 5,25 [35, 75] (табл. 4.2).

Як свідчать експериментальні дані, після стерилізації у більшості розчинів спостерігали зменшення значення рН [31–33, 56, 57, 59, 67, 259, 268, 269]. Найбільша зміна рН після стерилізації відбувається в розчинах без лактат-йонів, що можна пояснити відсутністю буферних властивостей розчину глюкози з електролітами (натрію хлоридом, кальцію хлоридом і магнію хлоридом) [56].

У глюкозоелектролітних розчинах без натрію лактату спостерігали таку залежність: зміна значення рН після стерилізації більша для розчину з концентрацією глюкози моногідрату 4,25 %, що пояснюється вищою концентрацією утворених низькомолекулярних кислот. При моделюванні зменшення значення рН від 8,10 до 4,10 у розчинах із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % відбувається зменшення різниці рН розчинів від 3,50 од. рН до 0,05 од. рН (серія 30508), а при діапазоні рН від 7,34 до 3,93 – зменшення різниці рН становить від 2,57 до 0,03 (серія 51008) [33, 56]. Водночас для розчинів із вмістом глюкози моногідрату

4,25 % при зниженні значення рН до стерилізації розчинів від 7,30 до 3,83 відбувається зменшення різниці рН від 3,21 од. рН до 0,18 од. рН (серія 61008) [44, 56].

Для розчинів із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і 4,25 % зміни рН практично не відбувається у діапазоні рН розчинів до стерилізації від 4,10 до 2,03 і від 2,90 до 2,03 відповідно (зміна значення рН у межах похибки потенціометричних вимірювань $\pm 0,05$ од. рН) (табл. 4.3) [33, 54, 56].

Для двох розчинів із вмістом глюкози 1,5 %, виготовлених у різний час (лабораторні серії 30508 і 51008), спостерігали однакову тенденцію до зміни показника рН після стерилізації і практично однакові абсолютні значення зміни рН.

За наявності лактат-йонів і глюкози моногідрату в концентрації 4,25 % і 4,4 % найбільша зміна рН відбувається в розчинах, які мали значення рН до стерилізації 6,00 і вище. При значеннях рН від 6,0 і вище зменшення рН відбувається від 0,67 од. рН до 1,20 од. рН при режимі стерилізації 1 і від 0,62 од. рН до 1,33 од. рН при режимі стерилізації 2 [32, 35, 47, 56, 67]. Тобто режим стерилізації (121 °С протягом 15 хв чи 111 °С протягом 45 хв) майже не має впливу на зміну значення рН розчину після стерилізації. При зменшенні рН розчинів до стерилізації спостерігали відповідне зменшення різниці рН після стерилізації [32, 47, 268, 269]. Різницю рН у межах похибки вимірювань (від 0,0 до 0,05 од. рН) виявили, якщо значення розчинів до стерилізації були в межах від 5,00 до 5,25 [32, 56, 259, 268, 269].

Аналогічні зміни рН спостерігали в розчинах із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і лактат-йонів 40 ммоль/л. Найбільша зміна рН відбувається в розчинах, які мали значення рН до стерилізації 6,0 і вище. При цих значеннях зменшення рН відбувається від 0,01 од. рН до 1,01 од. рН при режимі стерилізації 2. Якщо значення рН розчину до стерилізації знижують, то спостерігають зменшення різниці рН після стерилізації, тобто різниця рН також залежить від значення рН розчину до стерилізації. Для розчинів із величиною рН до стерилізації від 5,00 до 5,40 не спостерігали зміни рН після стерилізації (зміни в межах похибки вимірювання рН $\pm 0,05$ од. рН) [56, 259, 268].

Одночасно досліджували вплив режиму стерилізації на стабільність ПДР в умовах НВА. Стерилізацію зразків проводили за температури 121 °С протягом 15 хв

[268]. Час нагрівання автоклава до температури стерилізації, час власне стерилізації і час охолодження автоклава подано в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Режими стерилізації лабораторних серій досліджуваних розчинів

Серія	Час нагрівання автоклава до 121°C, хв	Час стерилізації при 121 °С, хв	Сумарний час падіння тиску до 0 атм і перебування контейнерів в автоклаві до його відкриття, хв	Час перебування контейнерів в автоклаві після його відкриття до їх вилучення, хв	Примітка
10413, 20413	7	15	14	0	одночасна стерилізація двох серій в одному автоклаві
30513, 40513	20	15	16	33	-//-
10415	7	15	24	9	серії 10415 і 30415 стерилізували в одному і тому ж автоклаві, але в різних завантаженнях
30415	5	15	11	3	
20415	13	15	18	9	-

Під час порівняння серій однакового складу 10413 і 30513, а також 20413 і 40513 простежували вплив часу нагрівання автоклава на деградацію глюкози за однакових значень часу й температури стерилізації: за певних значень часу нагрівання автоклава деградація глюкози практично відсутня при відповідності цих зразків серій за показником «Стерильність» [67, 268]. Деградація глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот істотно посилювалася при збільшенні часу нагрівання автоклава до температури стерилізації від 7 хв від 20 хв і під час тривалого зберігання простерилізованих наповнених контейнерів в автоклаві, включно з перебуванням простерилізованих контейнерів в автоклаві після його відкриття (табл. 4.4).

У межах одного циклу стерилізації для серій 10413 і 20413 та 30513 і 40513 простежували залежність різниці рН від концентрації глюкози моногідрату: чим вища концентрація глюкози в розчині, тим більша різниця рН після стерилізації, що пояснюється, на нашу думку, вищою концентрацією утворених низькомолекулярних кислот [268].

За однакових режимів стерилізації, значень рН розчинів до стерилізації та концентрації глюкози моногідрату 4,25 % при переході від розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л до розчину з вмістом 60 ммоль/л спостерігали тенденцію зменшення різниці рН розчинів після стерилізації. При значенні рН до стерилізації від 5,60 до 5,75 має місце найбільша зміна рН після стерилізації (0,45 од. рН) для розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л і найменша (0,17) – для розчину з вмістом лактат-йонів 60 ммоль/л. Для проміжної концентрації натрію лактату 20 ммоль/л зміна рН становила 0,33 од. рН (режим стерилізації 1). При значенні рН до стерилізації від 5,26 до 5,40 спостерігали подібну залежність: найбільша зміна рН після стерилізації (0,18) для розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л і найменша (0,06) – для розчину з вмістом 60 ммоль/л, а для проміжної концентрації лактат-йонів 20 ммоль/л спостерігали зміну рН 0,14 од. З нашої точки зору, це пояснюється посиленням буферних властивостей системи у зв'язку зі збільшенням концентрації одного з її компонентів (натрію лактату), яке перешкоджає зміні рН розчину [56].

Буферна ємність розчину тим вища, чим більша концентрація компонентів буферної системи й чим менша різниця між концентраціями [32, 56, 59, 174].

Унаслідок проведених досліджень визначено, що різниця рН розчину після стерилізації залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату та режиму стерилізації. Відсутність зміни рН спостерігали у всіх лактатовмісних розчинах при рН до стерилізації від 5,0 до 5,25 і нижче (незалежно від концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату й режиму стерилізації), що свідчить не про зменшення ступеня деградації глюкози, а про посилення буферних властивостей розчинів через утворення буферної системи в розчині: молочна кислота-натрію лактат [56, 268, 269].

Зменшення рН розчинів після стерилізації вказує на деградацію глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот (левулінової, форміатної та інших) за механізмом руйнування вуглецевого ланцюга й окиснення молекули глюкози [56, 59, 67, 199, 255, 315, 322, 379, 412].

Зменшення різниці рН у розчинах із показником рН від 6,6 до 5,0 до стерилізації і при збільшенні концентрації натрію лактату не дає підстави говорити про зменшення ступеня деградації глюкози, тому що при зростанні об'єму доданої

кислоти хлористоводневої збільшується буферна ємність системи натрію лактат-молочна кислота через підвищення концентрації молочної кислоти при переході від розчинів із рН 6,6 до розчинів з рН 5,0, яка протидіє зміні рН системи, або через зростання концентрації натрію лактату [268, 269]. Під час зростання кількості хлористоводневої кислоти концентрація молочної кислоти зростає (до 1,85 ммоль/л), що сприяє зближенню концентрацій натрію лактату й молочної кислоти в системі і відповідно збільшенні її буферних властивостей [59, 61, 67].

На основі результатів табл. 4.3 було підсумовано, що за величини рН глюкозолактатних розчинів із вмістом лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л до стерилізації в межах 5,60–6,00 отримують простерилізовані розчини з величиною рН в діапазоні від 5,31 до 5,69 залежно від рН до стерилізації, концентрації глюкози й натрію лактату, а також умов стерилізації.

Було виявлено, що у більшості лабораторних серіях під час термічної стерилізації утворюються сполуки, які поглинають світло в ультрафіолетовій ділянці спектра [26, 33, 47, 59, 268, 269], що свідчить про деградацію глюкози за механізмом дегідратації, зокрема циклізації, з утворенням ненасичених сполук.

4.2 Вплив складу перитонеальних діалізних розчинів на деградацію глюкози

Спектри поглинання усіх досліджуваних розчинів до стерилізації вказують на відсутність ПДГ (підрозділ 5.3) [33, 35, 57, 59, 259, 269].

Спектри поглинання досліджуваних простерилізованих глюкозолактатних розчинів в ультрафіолетовій ділянці спектра свідчать про утворення 3,4-ДГЕ й 5-ГМФ і споріднених до нього сполук, що підтверджується істотним збільшенням оптичних густин за довжини хвилі (229 ± 1) нм і утворенням максимуму поглинання за довжини хвилі від 272 нм до 285 нм відповідно при значенні рН розчинів до стерилізації у межах від 4,09 до 7,1 [26, 27, 32, 35, 41, 47, 52, 54, 57, 59, 61, 82, 259, 268, 269].

Згідно з літературними даними для 5-ГМФ характерні два максимуми поглинання за довжини хвилі від 228 до 230 нм і від 278 до 286 нм, а для 3,4-ДГЕ – максимум поглинання за довжини хвилі від 228 нм до 230 нм [27, 167, 299, 315, 354,

412]. У власних експериментальних дослідження з'ясовано структуру спектра 5-ГМФ і підтверджено два максимуми поглинання для 5-ГМФ за довжини хвилі (229 ± 1) нм і $(283 \pm 0,5)$ нм у водних розчинах (див. розділ 5) [269, 273].

У табл. 4.5 наведено експериментальні дані для значень рН і оптичних густин досліджуваних розчинів за довжини хвилі 228 нм, 230 нм і в максимумі поглинання ПДР до і після стерилізації [32, 33, 57, 59].

Таблиця 4.5 – Фізико-хімічні показники ПДР із різним вмістом натрію лактату й глюкози моногідрату

рН		Δ рН	Оптична густина розчину			
до стерилізації	після стерилізації		до стерилізації		після стерилізації	
			λ 228 і 230 нм	λ 273–286 нм	λ 228–230 нм	λ_{\max}
1	2	3	4	5	6	7
серія 30508						
8,10	4,6	3,5	0,015–0,014	0,009	0,555 $\lambda_{\max}=228,5$	0,228 $\lambda_{\max}=282$
6,03	4,59	1,44	0,025–0,024	0,016–0,015	0,455 $\lambda_{\max}=229$	0,186 $\lambda_{\max}=284$
5,48	4,58	0,90	0,003	0,001	0,420 $\lambda_{\max}=229$	0,163 $\lambda_{\max}=284$
4,09	4,04	0,05	0,015–0,014	0,009–0,008	0,186 $\lambda_{\max}=229$	0,193 $\lambda_{\max}=285$
2,94	2,95	–0,01	0,015–0,014	0,009	0,091 $\lambda_{\max}=230$	0,166 $\lambda_{\max}=285$
2,03	2,03	0	0,024–0,023	0,013	0,116 $\lambda_{\max}=231$	0,308 $\lambda_{\max}=285$
серія 51008						
7,34	4,77	2,57	0,025–0,023	0,014–0,012	0,628 $\lambda_{\max}=228$	0,233 $\lambda_{\max}=281,5$
5,84	4,46	1,38	0,006–0,006	0,004–0,004	0,358 $\lambda_{\max}=229$	0,238 $\lambda_{\max}=284$
4,97	4,35	0,62	0,014–0,013	0,008–0,007	0,367 $\lambda_{\max}=228,5$	0,267 $\lambda_{\max}=284$
4,38	4,25	0,13	0,017–0,016	0,010–0,008	0,270 $\lambda_{\max}=229$	0,215 $\lambda_{\max}=284$
3,93	3,90	0,03	0,012–0,011	0,007–0,006	0,181 $\lambda_{\max}=229$	0,193 $\lambda_{\max}=284$
2,96	2,94	0,02	0,008–0,007	0,005–0,004	0,099 $\lambda_{\max}=229$	0,172 $\lambda_{\max}=284,5$
2,45	2,43	0,02	0,018–0,018	0,011–0,009	0,119 $\lambda_{\max}=229,5$	0,215 $\lambda_{\max}=284$
2,06	2,04	0,02	0,009–0,008	0,005–0,004	0,119 $\lambda_{\max}=231$	0,332 $\lambda_{\max}=284$
серія 11205						
6,50	5,81	0,69	–	–	0,912–0,787	0,304 $\lambda_{\max}=273$
6,21	5,79	0,42	–	–	0,877–0,754	0,257 $\lambda_{\max}=276$
5,91	5,69	0,22	0,343–0,234	–0,004–0,003	0,879–0,757	0,246 $\lambda_{\max}=279$
5,60	5,53	0,07	–	–	0,867–0,748	0,235 $\lambda_{\max}=280$
5,31	5,30	0,01	0,385–0,270	0,014–0,013	0,865–0,742	0,249 $\lambda_{\max}=281$
5,04	5,04	0	0,406–0,290	0,018–0,016	0,795–0,666	0,329 $\lambda_{\max}=285$
серія 10413						
6,52	6,39	0,13	–	–	0,326–0,242	0,033–0,027 макс. н/в**
6,21	6,20	0,01	0,2787 (228 нм)	0,0058 (284 нм)	0,301–0,218	0,024–0,021 макс. н/в
5,70	5,73	–0,03	0,2913 (228 нм)	0,0054 (284 нм)	0,302–0,219	0,017–0,015 макс. н/в
5,42	5,44	–0,02	0,3265 (228 нм)	–	0,301–0,217	0,016–0,015 макс. н/в
5,23	5,23	0	0,2964 (228 нм)	0,0100 (284 нм)	0,319–0,233	0,018–0,015 макс. н/в

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6	7
серія 30513						
6,64	5,63	1,01	0,308–0,221	0,056–0,061	1,310–1,193	0,744 $\lambda_{\max}=273$
6,21	5,57	0,64	0,279–0,195	0,026–0,022	1,399–1,283	0,781 $\lambda_{\max}=275$
5,72	5,50	0,22	–	–	1,161–1,053	0,573 $\lambda_{\max}=276$
5,40	5,35	0,05	0,296–0,210	0,022–0,018	1,019–0,916	0,454 $\lambda_{\max}=280$
5,20	5,17	0,03	0,290–0,205	0,011–0,008	1,032–0,928	0,581 $\lambda_{\max}=281$
серія 20415						
6,44	5,72	0,72	0,253–0,174	0,0076–0,0082	1,428–1,324	0,565 $\lambda_{\max}=278$
6,05	5,65	0,40	0,259–0,179	0,0076–0,0083	1,422–1,319	0,527 $\lambda_{\max}=276$
5,72	5,57	0,15	0,258–0,178	0,0068–0,0069	1,249–1,152	0,385 $\lambda_{\max}=278$
5,42	5,39	0,03	0,263–0,181	0,002–0,003	1,190–1,095	0,382 $\lambda_{\max}=281$
5,21	5,21	0	0,272–0,189	0,004–0,005	1,139–1,045	0,418 $\lambda_{\max}=283$
серія 10408						
6,42	5,22	1,20	0,105–0,076	0,019–0,013	0,956–0,911	0,426 $\lambda_{\max}=275$
6,15	5,22	0,93	0,070	–	0,997–0,950	0,461 $\lambda_{\max}=274,5$
5,93	5,21	0,72	0,072	–	0,997–0,949	0,456 $\lambda_{\max}=275$
5,65	5,20	0,45	0,078	–	0,940–0,895	0,415 $\lambda_{\max}=275,5$
5,34	5,16	0,18	0,080	–	0,903–0,860	0,398 $\lambda_{\max}=277$
5,08	5,06	0,02	0,082	–	0,858–0,819	0,344 $\lambda_{\max}=279$
серія 20408						
6,44	5,41	1,03	0,182–0,129	0,021–0,019	1,484–1,403	0,495 $\lambda_{\max}=274$
6,17	5,37	0,80	0,166–0,114	0,011–0,010	1,450–1,372	0,532 $\lambda_{\max}=275$
5,91	5,35	0,56	0,168–0,116	0,012–0,010	1,405–1,328	0,520 $\lambda_{\max}=275$
5,64	5,31	0,33	0,175–0,122	0,014–0,013	1,378–1,302	0,501 $\lambda_{\max}=276$
5,35	5,21	0,14	0,181–0,127	0,016–0,013	1,375–1,299	0,511 $\lambda_{\max}=278$
5,03	5,02	0,01	0,194–0,138	0,019–0,015	1,265–1,194	0,484 $\lambda_{\max}=281$
серія 40508						
7,10	5,38	1,72	0,159–0,107	0,002–0,003	1,276–1,193	0,623 $\lambda_{\max}=274$
6,27	5,38	0,89	0,157–0,105	0,000	1,156–1,078	0,504 $\lambda_{\max}=274,5$
5,55	5,29	0,26	0,172–0,119	0,003–0,004	1,184–1,106	0,547 $\lambda_{\max}=276$
5,05	5,03	0,02	0,176–0,121	0,004–0,003	1,046–0,975	0,544 $\lambda_{\max}=280$
4,57	4,59	–0,02	0,207–0,148	0,005–0,005	0,848–0,776	0,612 $\lambda_{\max}=283$
4,09	4,11	–0,02	0,276–0,206	0,009–0,008	0,626–0,549	0,521 $\lambda_{\max}=284$
серія 20413						
6,54	5,48	1,06	0,305 (228 нм)	0,024 (284 нм)	1,509–1,390	0,854 $\lambda_{\max}=275$
6,12	5,50	0,62	0,284 (228 нм)	0,014 (284 нм)	1,375–1,261	0,706 $\lambda_{\max}=274$
5,73	5,43	0,30	0,335 (228 нм)	0,034 (284 нм)	1,283–1,172	0,621 $\lambda_{\max}=275$
5,42	5,30	0,12	0,340 (228 нм)	0,033 (284 нм)	1,147–1,042	0,541 $\lambda_{\max}=278$
5,24	5,24	0	0,331 (228 нм)	0,025 (284 нм)	0,354–0,268	макс. н/в; 0,041–0,037 при 273–286 нм
серія 40513						
6,64	5,31	1,33	0,267–0,186	0,017–0,014	3,107–2,947	2,335 $\lambda_{\max}=278$
6,20	5,36	0,84	0,270–0,189	0,021–0,016	2,628–2,484	1,662 $\lambda_{\max}=277$
5,68	5,31	0,37	0,283–0,200	0,020–0,015	2,465–2,327	1,621 $\lambda_{\max}=278$
5,43	5,25	0,18	0,295–0,211	0,024–0,020	2,194–2,066	1,357 $\lambda_{\max}=280$
5,20	5,15	0,05	0,317–0,229	0,042–0,043	1,995–1,872	1,282 $\lambda_{\max}=281$

Кінець таблиці 4.5

серія 30415						
6,48	6,15	0,33	–	–	0,2916–0,2028	0,0321–0,0289 макс. н/в
6,03	6,13	–0,10	–	–	0,2663–0,1784	0,0130–0,0158 макс. н/в
5,73	5,67	0,06	–	–	0,2860–0,1979	0,0202–0,0231 макс. н/в
5,41	5,47	–0,06	0,256–0,169	–0,0059– –0,0029	0,2739–0,1855	0,0050–0,0093 макс. н/в
5,20	5,17	0,03	0,264–0,175	–0,0046– –0,0019	0,2954–0,2052	0,0115–0,0159 макс. н/в
серія 10212						
6,48	5,99	0,49	0,312–0,210 ⁹	0,014–0,013 ⁹	0,435 ¹⁰ при 228 нм 0,437–0,334 ⁹	0,047–0,043 ⁹ макс. н/в
6,28	6,02	0,26	0,332–0,223 ⁹	0,020–0,017 ⁹	0,412 ¹⁰ при 228 нм 0,420–0,314 ⁹	0,039–0,036 ⁹ макс. н/в
6,17	5,86	0,31	0,337–0,230 ⁹	0,021–0,018 ⁹	0,384 ¹⁰ при 228 нм 0,401–0,298 ⁹	0,029–0,028 ⁹ макс. н/в
5,74	5,66	0,08	0,340–0,234 ⁹	0,022–0,019 ⁹	0,378 ¹⁰ при 228 нм 0,399–0,297 ⁹	0,039 ¹⁰ при 284 нм, макс. н/в, 0,027 ⁹ макс. н/в
5,35	5,33	0,02	0,344–0,237 ⁹	0,024–0,020 ⁹	0,369 ¹⁰ при 228 нм 0,397–0,292 ⁹	0,030 ¹⁰ , $\lambda_{\max}=279$ нм 0,033 ⁹ $\lambda_{\max}=283$ нм

Примітка: * – визначення не проводили; **макс. н/в – максимуму поглинання не виявлено в діапазоні 272–286 нм.

Після стерилізації глюкозовмісних розчинів без натрію лактату (серії 30508 і 51008) у спектрі поглинання в ультрафіолетовій ділянці спостерігали дві смуги поглинання: перша смуга поглинання з характерним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 228 нм до 231 нм і друга смуга поглинання з максимумом поглинання від 281,5 нм до 285 нм [33, 43, 44, 57, 61]. У спектрі поглинання в ультрафіолетовій ділянці розчинів лабораторної серії 61008 також простежували дві смуги поглинання: перша смуга поглинання з характерним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 226 нм до 230,5 нм і друга смуга поглинання з максимумом поглинання за довжини хвилі 284 нм (табл. Т.1).

Під час одночасної стерилізації лабораторних серій 51008 і 61008 в одному автоклаві чітко прослідковували вплив концентрації глюкози на значення оптичної густини простерилізованого розчину за довжини хвилі першого й другого

максимумів: чим більша концентрація глюкози, тим вищі значення оптичної густини в максимумах поглинання й більша зміна рН розчину після стерилізації [44] (табл. Т.1).

У більшості глюкозолактатних розчинів спостерігали зростання оптичної густини за довжини хвилі від 228 нм до 230 нм і смугу поглинання з одним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм [31, 32, 35, 41, 54, 57, 59, 61, 67].

Положення максимумів поглинання у спектрах в ультрафіолетовій ділянці досліджуваних ПДР залежить від величини рН розчину до стерилізації: чим нижче значення рН розчину до стерилізації, тим більше положення максимуму поглинання простерилізованого розчину зміщено вправо (батохромний зсув). Батохромний зсув є чітко виражений у глюкозолактатних розчинах [27, 31, 32, 35, 41, 47, 54, 57, 59, 61].

У простерилізованому розчині з вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і лактат-йонів 0 ммоль/л (лабораторна серія 30508) у діапазоні рН від 8,10 до 2,03 до стерилізації спостерігали дві смуги поглинання з максимумами за довжини хвилі від 228,5 нм до 231 нм і від 282 нм до 285 нм відповідно [33]. Батохромний зсув слабо виражений при двох максимумах поглинання, якщо значення рН розчинів до стерилізації зменшують. При збільшенні рН розчинів від 2,94 до 8,10 оптична густина за 228 нм після стерилізації зросла від 0,003–0,025 до 0,091–0,555. Це свідчить про суттєве підвищення вмісту 3,4-ДГЕ при зростанні значення рН розчинів до стерилізації та залежність оптичної густини простерилізованих розчинів за довжини хвилі 228 нм від вихідного значення рН розчину до стерилізації. При збільшенні значення рН розчинів у діапазоні від 2,94 до 6,03 оптична густина в другому максимумі поглинання ($\lambda_{\text{макс}}$) від 284 нм до 285 нм майже не залежала від рН до стерилізації та була в межах від 0,163 до 0,193. При зменшенні величини рН розчинів до стерилізації від 2,94 до 2,03 оптична густина за довжини хвилі 285 нм сильно збільшувалася й досягла 0,308 при значенні рН 2,03 і незначно зросла в максимумі поглинання за довжини хвилі ($230,5 \pm 0,5$) нм [33, 43, 52, 57]. При зростанні рН від 6,03 до 8,1 оптична густина простерилізованого розчину за

довжини хвилі 228,5–229 нм і (283 ± 1) нм зросла від 0,455 до 0,555 і від 0,186 до 0,228 відповідно, що вказує на посилення деградації глюкози в слаболужному середовищі проти кислого середовища [33, 57].

Аналогічну залежність спостерігали і в іншій лабораторній серії такого ж складу (лабораторна серія 51008). Якщо величину рН розчинів збільшують від 2,96 до 7,34 (до стерилізації), то оптична густина за довжини хвилі 228 нм (перший максимум поглинання) зростала від 0,006–0,025 до стерилізації до 0,099–0,628 після стерилізації. Спостерігали зростання оптичної густини і в другому максимумі поглинання після стерилізації. Для цього максимуму поглинання $(283 \pm 1,5)$ нм після стерилізації спостерігали незначне збільшення оптичної густини від 0,172 до 0,233–0,267, якщо значення рН розчину зростає від 2,96 до 7,34. При зменшенні рН розчинів від 2,96 до 2,06 оптична густина простерилізованих розчинів дуже зростала за довжини хвилі другого максимуму поглинання й досягла 0,332 при рН 2,06 і майже не змінилася за довжини хвилі першого максимуму поглинання [44].

Отже, для двох лабораторних серій однакового складу (30508, 51008) після стерилізації характерне незначне збільшення оптичної густини розчинів (від 0,091–0,099 до 0,116–0,119) у першому максимумі поглинання, а також суттєве збільшення оптичної густини (від 0,166–0,172 до 0,308–0,332) у другому максимумі при зменшенні рН розчинів від 2,94–2,96 до 2,03–2,06 до стерилізації. У цих серіях найменша оптична густина (від 0,091 до 0,099) була в максимумі поглинання за довжини хвилі 229–230 нм при значенні рН $2,94 \pm 0,01$. Оптична густина цих розчинів у другому максимумі поглинання за довжини хвилі 284,5–285 нм також майже досягла мінімуму за величини рН $2,94 \pm 0,01$.

Проведені дослідження з лабораторними серіями 30508 і 51008 свідчать про відтворюваність критичних показників якості ПДР (рН, оптична густина за довжини хвилі максимумів поглинання) і, отже, відтворюваність технологічного процесу за однакових умов стерилізації. Фокус на відтворюваність технологічного процесу є вимогою традиційного підходу до фармацевтичної розробки [141].

На підставі цих досліджень можна стверджувати, що максимальна стабільність глюкози в глюкозоелектролітних розчинах без натрію лактату за

показником оптична густина в максимумах поглинання (228–230 нм і 282–285 нм) спостерігається при рН 2,9–3,0, що частково узгоджується з дослідженнями Kjellstrand і співавт. (2001) [298] і Wieslander і співавт. (2001) [401]. Ці автори виявили, що оптична густина двокомпонентних розчинів глюкози (глюкоза плюс вода для ін'єкцій), простерилізованих за температури 121 °С протягом 40 хв, за довжини хвилі 228 нм була найменшою при значенні рН у межах від 2,5 до 4,0 незалежно від концентрації глюкози (1 %, 2 %, 5 %, 20 %, 45 % і 60 %) [298, 401]. Хоча в іншій публікації ті самі автори вказують на оптимальний діапазон рН у вузьких межах (від 2,0 до 2,6) [239]. Порівнюючи власні експериментальні й опубліковані дані, можна зробити висновок, що такі електроліти як натрію хлорид, кальцію хлорид і магнію хлорид, а також температура (111 і 121 °С) і час стерилізації розчину не впливають на тенденцію глюкози до розкладу, а також про певну контраверсійність впливу рН на розклад глюкози.

Після стерилізації глюкозолактатних розчинів із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і лактат-йонів 40 ммоль/л у межах рН від 6,5 до 5,0 (рН 6,5, 6,2, 5,9, 5,6, 5,3 і 5,0) з'являлася смуга поглинання тільки з одним характерним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 273 нм до 285 нм (лабораторна серія 11205). Батохромний зсув чітко виражений при зменшенні значення рН розчинів до стерилізації від 6,50 до 5,04. Найменші значення оптичних густин у максимумі поглинання спостерігали при значенні рН від 5,31 до 6,21 (0,235–0,257), водночас оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм була в межах від 0,865–0,742 до 0,879–0,757 [26, 27].

Подібну залежність спостерігали і для лабораторної серії 30513, виготовленої в інший час із сировини інших серій в умовах НВА (режим стерилізації 2). Після стерилізації розчинів зі значеннями рН у діапазоні рН від 6,64 до 5,20 спостерігали також смугу поглинання з одним характерним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 273 нм до 281 нм. Батохромний зсув також чітко виражений при зменшенні рН розчинів від 6,64 до 5,20 до стерилізації. Спостерігали зростання оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання від 273 нм до 281 нм після стерилізації при кожному значенні рН до стерилізації;

поступове збільшення оптичної густини розчинів при 228–230 нм після стерилізації при зростанні значення рН до стерилізації від 5,20 до 6,64. У діапазоні рН від 5,20 до 5,72 спостерігали найменші значення оптичної густини від 0,454 до 0,581 у максимумі поглинання за довжини хвилі від 281 нм до 276 нм, водночас оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм була в межах від 1,032–0,928 до 1,161–1,053 [57].

Дослідження з серіями однакового складу 11205 і 30513 свідчать про відтворюваність структури спектрів простерилізованих розчинів за максимумами поглинання (від 273 нм до 285 нм проти від 273 нм до 281 нм) і зростанням оптичної густини простерилізованих розчинів за довжини хвилі 228–230 нм при збільшенні значення рН розчину до стерилізації, що також вказує на відтворюваність критичних показників якості й відповідно технологічного процесу.

Після стерилізації розчинів із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і лактат-йонів 10 і 20 ммоль/л у діапазоні рН від 7,10 до 4,09 (рН 7,1, 6,4, 6,2–6,3, 5,9, 5,5–5,7, 5,3–5,4, 5,0–5,1 і нижче 5,0) простежували смугу поглинання з характерним максимумом поглинання в діапазоні довжин хвиль від 274,5 нм до 279 нм (для ПДР з концентрацією натрію лактату 10 ммоль/л) і від 274 нм до 284 нм (20 ммоль/л) відповідно (лабораторні серії 10408, 20408, 40508). Причому спостерігали суттєве збільшення оптичної густини розчину після стерилізації при кожному значенні рН до стерилізації за довжини хвилі 228–230 нм і 274–284 нм, а також батохромний зсув, якщо зменшувати показник рН розчинів до стерилізації [31, 32, 41, 47].

Для лабораторних серій 20408 і 40508 спостерігали збільшення оптичної густини після стерилізації при 228–230 нм, якщо рН розчину до стерилізації зростає від 4,09 до 7,10. Для цих двох серій спостерігали однакоvu залежність зростання оптичної густини при 228–230 нм від збільшення показника рН розчину до стерилізації від 4,09 до 7,10 [31, 32], а також майже однаковий діапазон оптичної густини після стерилізації в максимумі поглинання при значенні рН у діапазоні від 5,0 до 6,44, відповідно 0,484–0,532 (серія 20408) і 0,504–0,547 (серія 40508). Дослідження глюкозолактаних розчинів із вмістом лактат-йонів 20 ммоль/л показали збільшення оптичної густини за довжини хвилі 228–230 нм від 0,626–0,549

до 1,276–1,193 при зростанні рН від 4,09 до 7,10 та від 1,265–1,194 до 1,484–1,403 при зростанні рН від 5,03 до 6,44, що також свідчить про відтворюваність критичних показників якості ПДР і відповідно технологічного процесу для серій однакового складу [52, 57].

Лабораторні серії 10408 і 20408 стерилізували одночасно в тому самому автоклаві [32, 41, 57].

На прикладі трьох лабораторних серій (10408, 20408, 40508) спостерігали також залежність впливу концентрації натрію лактату на деградацію глюкози: чим вища концентрація натрію лактату, тим більша оптична густина простерилізованих розчинів за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання за кожного значення рН розчину до стерилізації, а також менша різниця рН за однакових значень рН розчинів до стерилізації [32, 57]. Збільшення оптичної густини розчину в розчині з вмістом лактат-йонів 20 ммоль/л порівняно з розчином із вмістом 10 ммоль/л відбувається в максимумі поглинання від 15 % до 41 % ($0,532:0,461=1,15$ за величини рН $6,16\pm 0,01$ і $0,484:0,344=1,41$ за величини рН від 5,03 до 5,08) і за довжини хвилі 228 нм на $(46 \pm 1) %$ ($1,450:0,997=1,45$ при значенні рН $6,16 \pm 0,01$ і $1,265:0,858=1,47$ при величині рН до стерилізації від 5,03 до 5,08).

Подібну залежність утворення ПДГ від рН розчину до стерилізації спостерігали і для лабораторних серій 20413 і 40513, виготовлених в умовах НВА. Після стерилізації лабораторних серій 20413 і 40513 із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і лактат-йонів 40 ммоль/л у діапазоні рН від 6,6 до 5,2 (рН 6,5–6,6, 6,1–6,2, 5,7, 5,4 і 5,2) також спостерігали смугу поглинання з одним характерним максимумом поглинання в діапазоні довжин хвиль від 274 нм до 278 нм для розчину серії 20413 і від 277 нм до 281 нм для розчинів лабораторної серії 40513. Спостерігали суттєве збільшення оптичної густини простерилізованих розчинів за кожного значення рН до стерилізації за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання. Для цих серій спостерігали збільшення оптичної густини після стерилізації при 228–230 нм, якщо значення рН розчину до стерилізації збільшували від 5,2 до 6,6, і суттєву відмінність значень оптичних густин при 228–230 нм і в максимумі поглинання. Значення оптичних густин серії 40513 за довжини хвилі 228

нм вищі в 1,91–2,06 рази порівняно зі значеннями лабораторної серії 20413 ($2,194:1,147=1,91$ при рН 5,4; $3,107:1,509=2,06$ при рН $6,59 \pm 0,05$) і в максимумі поглинання в 2,35–2,73 рази ($1,662:0,706=2,35$ при рН $6,16 \pm 0,04$; $2,335:0,854=2,73$ при рН $6,59 \pm 0,05$). Також для цих двох серій різниця величин рН розчинів після стерилізації зростала.

На прикладі цих двох лабораторних серій спостерігали залежність впливу часу нагрівання автоклава на деградацію глюкози: чим довший час нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і коротший час охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини розчинів після стерилізації за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання при кожному значенні рН розчину до стерилізації. Причому в розчині серії 20413 при значенні рН розчину 5,24 до стерилізації практично не відбувається деградації глюкози, що можна пояснити наявністю найхолоднішої і найтеплішої точок в автоклаві. Зразки зі значенням рН 5,24 могли бути розташовані в найхолоднішій точці автоклава. Вищі значення оптичних густин за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, а також зростання різниці рН після стерилізації свідчать про вплив режиму стерилізації на стабільність ПДР (серії 20413 і 40513) (табл. 4.4).

Як свідчать експериментальні дані, у більшості лабораторних серій, за винятком 10212, 10413 і 30415, спостерігали:

- суттєве зростання оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм–230 нм і максимуму поглинання після стерилізації при кожному значенні рН розчину до стерилізації;

- поступове зростання оптичної густини розчинів при 228–230 нм після стерилізації, якщо збільшували показник рН розчинів до стерилізації від 5,04 до 6,50.

- у діапазоні рН від 5,3 до 6,2 були найменші значення оптичної густини в максимумі поглинання у більшості лабораторних серій.

Як свідчать експериментальні дані (табл. 4.3–4.5), час нагрівання автоклава до температури стерилізації і час його охолодження після стерилізації суттєво впливають на оптичну густину розчинів при 228–230 нм і в максимумі поглинання. Дані дослідження співпадають з даними О. И. Терешкиной, И. В. Исаевой (1991) для 5 % розчину глюкози для інфузій. Ці автори показали, що продовження дії

температури в процесі нагрівання й охолодження автоклава призводить до збільшення оптичної густини 5 % розчинів глюкози для інфузій у максимумах поглинання за довжини хвилі 230 і 284 нм [167].

При короткому часі нагрівання й охолодження автоклава деградація глюкози в глюкозолактатних розчинах практично відсутня при збереженні зразків стерильними. Відсутність деградації підтверджували відсутністю зміни рН і смуги поглинання у спектрі розчинів після стерилізації (лабораторні серії 10212, 10413, 10415, 30415) (табл. 4.3, 4.4). Однак, протягом зберігання лабораторних серій 10413 і 30415 все-таки спостерігали процеси утворення ПДГ, а саме зміну величини рН розчинів і наявність максимуму поглинання при невисокому значенні оптичної густини, що свідчить про незначне утворення 5-ГМФ (табл. Т.1) [268].

Дослідження, проведені на двох спектрофотометрах для лабораторних серій 10212 і 21116, показують порівнювані величини оптичної густини розчинів за довжини хвиль 228 нм і в діапазоні від 272 нм до 286 нм.

Проведені експериментальні дослідження дають змогу зробити висновок, що при величині рН нижче 3,0 домінує деградація глюкози до 5-ГМФ (деградація з циклізацією), а при рН вище 3,0 домінує деградація до 3,4-ДГЕ [52]. Результати проведених технологічних експериментів свідчать також про те, що регулюванням часу нагрівання й охолодження автоклава для кожного завантаження можна зменшити вміст ПДГ і підтримувати рН після стерилізації на якомога найвищому рівні з діапазону від 5,0 до 6,5 (табл. 4.4).

Вищенаведені результати дослідження вказують на те, що під час розробки технологічного процесу глюкозовмісних розчинів для кожного завантаження контейнерів і їхнього номінального об'єму треба обрати оптимальні умови стерилізації, зокрема, час нагрівання автоклава, час стерилізації продукції за температури 121 °С, час охолодження автоклава, умови охолодження контейнерів. Це потрібно, щоб забезпечити якомога вищі величини рН і найменші значення оптичної густини при 228–230 нм і в максимумі поглинання після стерилізації за умови збереження якості продукції за показником «Стерильність».

Як свідчать результати табл. Т.1, аналогічні зміни відбуваються у розчинах після стерилізації у ПВХ контейнерах (серії 21116 і 10117). Водночас спостерігали такі самі закономірності, що і при стерилізації розчинів у скляних контейнерах.

Відбувається зменшення рН простерилізованого розчину при значенні рН до стерилізації у діапазоні від 5,1 до 6,5, зростання оптичної густини розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання після стерилізації; зростання оптичної густини розчинів при збільшенні значення рН до стерилізації за довжини хвилі 228–230 нм. Максимум поглинання для цих двох серій був у діапазоні від 272,4 нм до 282,0 нм [268].

Для лабораторної серії 20518 у ПВХ-контейнерах спостерігали практично однакові значення оптичних густин розчинів за довжин хвиль 228–230 нм і максимуму поглинання і відсутність зміни рН при рН 5,44 до стерилізації. Однак, значення рН розчинів були в межах від 5,46 до 5,69, якщо рН до стерилізації було у межах від 5,44 до 5,79. Після стерилізації відбувається зменшення рН розчину до 5,59–5,69 при значенні рН до стерилізації у діапазоні від 5,65 до 5,79, зростання оптичної густини розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання 273,4–276,8 нм. Також спостерігали батохромний зсув максимуму поглинання, якщо рН розчинів до стерилізації зменшували від 5,79 до 5,44.

Як свідчать дані табл. 4.5 і Т.1, при забезпеченні значення рН до стерилізації від 5,60 до 6,00 для глюкозолактатних розчинів з вмістом лактат-йонів 35 ммоль/л і 40 ммоль/л після стерилізації отримують розчини з величиною рН 5,40–5,70.

4.3 Дослідження стабільності лабораторних серій

Результати вивчення стабільності лабораторних серій за показниками рН розчину, оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання, довжина хвилі максимуму поглинання, кількісний вміст хлоридів і глюкози наведено в табл. 5.21, Т.1 і У.1. Результати вибіркового дослідження стабільності свідчать, що практично у всіх серіях, за винятком лабораторних серій 10413 і 30415, протягом зберігання спостерігали суттєве зменшення оптичної густини за довжини хвилі 228–230 нм, що свідчить про зменшення вмісту 3,4-ДГЕ, з наступним поступовим незначним зростанням оптичної густини.

Отримані результати узгоджуються з даними Kiellstrand і співавт. (2004) для 50 % розчину глюкози з рН 3,2 і Егіхон і співавт. (2004) для глюкозолактатного

розчину з вмістом глюкози 1,5 % і лактату 35 ммоль/л [237]. Егіхон і співавт. (2004) припускають, що протягом зберігання 3,4-ДГЕ може перетворюватися не тільки до 3-ДГ, а й до 5-ГМФ або продуктів деградації останнього [237]. Серед останніх можуть бути левулінова кислота ($\lambda_{\max}=265\text{--}266$ нм), ацетилакрилова кислота, 5-гідроксиметилфуранкарбонова кислота ($\lambda_{\max}=247$ нм), 2,5-фурандикарбонова кислота ($\lambda_{\max}=259$ нм), формиатна кислота [166–168, 199, 268, 269, 315, 322, 412].

Протягом зберігання в частині серій відбувається збільшення оптичної густини розчинів у максимумі поглинання, що свідчить про наростання вмісту 5-ГМФ, а в інших серіях, наприклад, серія 20408 і 21116, відбувається зменшення оптичної густини в максимумі поглинання, що свідчить про зниження вмісту 5-ГМФ [41, 269]. Отже, зменшення вмісту 3,4-ДГЕ може супроводжуватися як збільшенням концентрації 5-ГМФ, так і його зменшенням через наступну деградацію останнього.

Протягом перших п'яти місяців зберігання зразків лабораторної серії 40508 спостерігали істотне зменшення оптичної густини за довжини хвилі 230 нм, а також зменшення величини рН розчинів, якщо цей показник до стерилізації був 5,05–7,10. Водночас оптична густина в максимумі поглинання (від 273 нм до 284 нм) незначно збільшувалася при рН від 4,09 до 5,05 (рН до стерилізації), і незначно зменшувалася в розчинах зі значенням рН до стерилізації від 5,55 до 7,10 зі незначним зниженням величини рН розчинів, що, очевидно, свідчить про різні механізми взаємоперетворення ПДГ в діапазоні рН від 4,09 до 5,05 і від 5,55 до 7,10 [52].

Подібні перетворення спостерігали і для серії аналогічного складу 20408. Протягом перших п'яти місяців зберігання зразків спостерігалось істотне зменшення оптичної густини за довжини хвилі 228 і 230 нм. Водночас оптична густина в максимумі поглинання (від 273 нм до 280 нм) зменшувалася в розчинах зі значенням рН до стерилізації від 5,35 до 6,17 [41], що вказує на зменшення вмісту 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ через деградацію останнього з одночасним незначним зменшенням рН розчинів (у межах похибки потенціометричного вимірювання рН $\pm 0,05$ од. рН у всіх підсеріях). Для цих двох серій спостерігали незначне зміщення положення максимуму поглинання вліво (до 1 нм).

Протягом перших п'яти місяців зберігання зразків лабораторної серії 51008 спостерігали зменшення оптичної густини за довжини хвилі першого максимуму

поглинання. Структура спектрів зберігалася, а саме у більшості розчинів у спектрі спостерігали два максимуми поглинання. Величина довжини хвилі першого максимуму змінювалася у межах до 3 нм. Оптична густина за довжини хвилі другого максимуму поглинання зростала при значенні рН розчину до стерилізації у межах від 7,34 до 4,38, а у межах від 2,06 до 3,93 була практично без змін. При значенні рН розчину до стерилізації від 2,03 до 3,93 зміна оптичної густини за довжини хвилі другого максимуму відбувалася на величину 0,007. Значення рН розчинів змінилося у межах похибки потенціометричного вимірювання ($\pm 0,05$ од. рН), за винятком розчину з величиною рН до стерилізації 7,34. Проведені дослідження вказують на хімічні перетворення в глюкозовмісних розчинах протягом зберігання, а саме зменшення концентрації 3,4-ДГЕ з одночасним зростанням вмісту 5-ГМФ, якщо рН розчину до стерилізації перевищувало 4,4.

Проведені дослідження вказують, що натрію лактат впливає на деградацію глюкози, оскільки за діапазону рН 4,38–7,34, величина рН зменшувалася у лактатовмісних розчинах (вміст натрію лактату 20 ммоль/л) і збільшується в розчинах без натрію лактату.

У всіх розчинах, за винятком серій 10212, 10413 і 10415, спостерігали суттєве зменшення рН після стерилізації і незначне зменшення протягом зберігання, що вказує на утворення низькомолекулярних кислот після стерилізації та деградацію глюкози з утворенням кислих ПДГ протягом зберігання. Така деградація супроводжується руйнуванням вуглецевого ланцюга молекули глюкози.

При оцінці стабільності лабораторної серії 21116 у ПВХ контейнерах спостерігали такі закономірності. Оптична густина простерилізованих розчинів зменшувалася протягом зберігання суттєво за довжини хвилі 228–230 нм і незначно за довжини хвилі максимуму поглинання. Значення рН простерилізованого розчину незначно зменшилося (у межах похибки потенціометричного вимірювання рН) при значенні рН до стерилізації 5,59. Водночас показник рН простерилізованого розчину незначно зріс при значенні рН до стерилізації 5,14. Значення рН вимірювали на одному і тому ж приладі. Висновок про зміни довжини хвилі в максимумі поглинання можна зробити для розчинів з рН 5,59 і 5,14, оскільки вимірювання в початковій і кінцевій точці проводили на тому самому

спектрофотометрі. Для цих розчинів спостерігали зсув максимуму поглинання вліво на 5–6 нм.

Зважаючи на повну невизначеність аналізу для вимірювань рН в різних лабораторіях $\pm 0,15$ од. рН від приписного значення [164], стабільність доцільно аналізувати на тому самому рН-метрі. У разі вимушених досліджень на різних рН-метрах і навіть у різних лабораторіях, висновки про деградацію глюкози й стабільність розчину за показником рН потрібно робити з врахуванням повної невизначеності аналізу, якщо виконується принаймні одна з двох умов:

- 1) деградація глюкози відбувається, якщо рН у будь-якій часовій точці є нижче від попереднього значення рН більше, ніж 0,05 од. рН за умови вимірювання на тому самому рН-метрі;
- 2) деградація глюкози відбувається, якщо рН розчину в будь-якій часовій точці є нижче, ніж на 0,15 од. рН і більше від попереднього значення рН, якщо вимірювали на різних рН-метрах [268].

Висновки про взаємодію розчину з тарозакупорювальними засобами (скляними контейнерами) за показником рН необхідно також робити з врахуванням повної невизначеності аналізу, якщо виконується принаймні одна з двох умов:

- 3) взаємодія відбувається, якщо рН у будь-якій часовій точці є вище від попереднього значення рН більше, ніж 0,05 од. рН, за умови вимірювання на тому самому рН-метрі;
- 4) взаємодія відбувається, якщо рН в будь-якій часовій точці є вище на 0,15 од. рН і більше від попереднього значення рН, якщо вимірювали на різних рН-метрах.

Стабільність за показником «Кількісний вміст хлоридів» вивчали в трьох лабораторіях: відділ контролю якості ЗАТ «Інфузія» (червень 2015 р.), Навчально–виробнича аптека Львівського національного медичного університету (липень 2017) і кафедра аналітичної та екологічної хімії Опольського університету (листопад 2017 р.). Як свідчать дані табл. У.1, у всіх випадках, за винятком лабораторних серій 30415 і 21116, різниця вмісту є в межах максимальної невизначеності результату аналізу ($\leq 1,6$ %). Хоча величину 1,6 % вважають прийнятною для досліджень у межах однієї лабораторії. Для досліджень у різних лабораторіях величина повної невизначеності може бути вищою. У разі лабораторної серії 21116, збільшення

кількісного вмісту хлоридів пояснюється випаровуванням води з напівпроникних ПВХ контейнерів, які зберігали без вторинного пакування. Проведені дослідження свідчать, що лабораторні серії стабільні за показником «Кількісний вміст хлоридів», а також про відтворюваність аналітичної методики визначення хлоридів аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування [272]. Згідно з Настановою з якості 42-3.3:2004 випробування без вторинного пакування дозволяються [138]. Їх розглядають як додаткову підтверджувальну інформацію [138], зокрема, про необхідність наявності вторинного упакування для ПХ-контейнерів.

Вивчення внутрішньолабораторної прецизійності і робастності аналітичної методики кількісного визначення глюкози свідчить про те, що лабораторні серії стабільні за показником «Кількісний вміст глюкози», а також про внутрішньолабораторну прецизійність цієї аналітичної методики (табл. 5.19).

Втрату маси ПВХ-контейнерів, упакованих у вторинне пакування, вивчали через 21 місяць і 29 місяців після стерилізації лабораторної серії з вмістом глюкози 2,5 % і лактат-йонів 40 ммоль/л (номінальний об'єм 500 мл), контейнери якої зберігали за кімнатної температури. Контейнери звільняли від вторинного пакування й зважували. Після зважування контейнери знову поміщали у вторинне пакування, яке герметизували. Результати досліджень наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Втрата маси наповнених контейнерів протягом зберігання

№	Маса вмісту контейнера до стерилізації, г	Маса вмісту контейнера після стерилізації, г, 21/29 міс	Втрата маси, г, 21/29 міс	Втрата маси, %, 21/29 міс
1	555,0	534,1/525,1	20,9/29,9	3,77/5,39
2	562,8	541,2/525,5	21,6/37,3	3,84/6,63
3	531,9	513,8/501,3	18,1/30,6	3,40/5,75
4	548,6	526,6/511,3	22,0/37,3	4,01/6,80
5	568,5	544,1/–	24,4/–	4,29/–
Середнє значення±SD			21,40±2,27/33,78±4,08	3,86±0,33/6,14±0,68
6	531,7	–/501,8	–/29,9	/5,62
7	516,5	–/484,8	–/31,7	/6,14
8	535,5	–/513,6	–/21,9	/4,09
9	542,0	–/515,8	–/26,2	/4,83
Середнє значення±SD			/27,4±4,34	/5,17±0,90

Було також виявлено сильну кореляцію між різницею в масі (в грамах) і масовою часткою втрати (рис. 4.1), що свідчить про рівномірність випаровування води через стінку контейнерів, зокрема за маси наповнених контейнерів від 531,9 г до 568,5 г протягом 21 місяця зберігання.

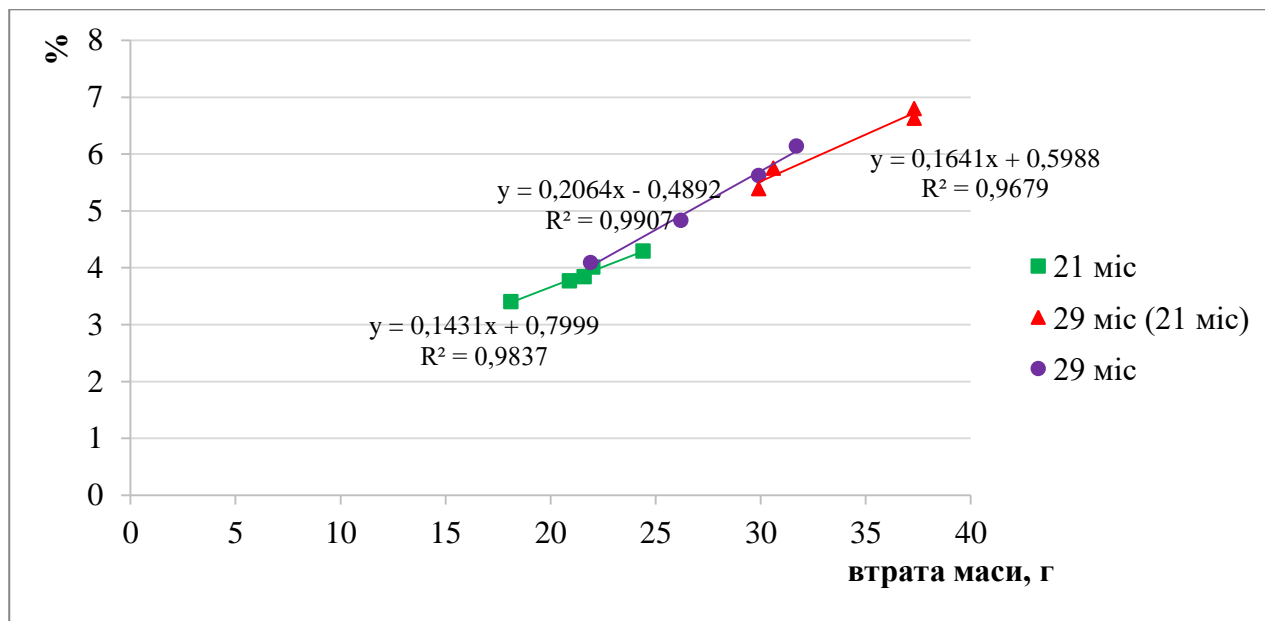


Рисунок 4.1 – Залежність між втратою маси (г) і масовою часткою втрати вмісту (%).

Проведені дослідження свідчать про випаровування води протягом зберігання, яке становить $(3,86 \pm 0,33)$ % протягом 21 місяця, $(6,14 \% \pm 0,68)$ % протягом 29 місяців (для зразків, які випробовували через 21 місяць) і $(5,17 \pm 0,90)$ % для зразків, які випробовували вперше через 29 місяців. Методом інтерполяції обчислено, що втрата маси становитиме 4,84 % протягом 27 місяців (24+3) зберігання.

Вивчення стабільності за показниками «рН», оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, «Кількісний вміст хлорид-йонів», «Кількісний вміст глюкози» і «Маса полівінілхлоридних контейнерів» свідчать про стабільність досліджуваних ПДР протягом 2 років у полівінілхлоридних контейнерах і протягом 4 років у скляних контейнерах, а також про внутрішньолабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлорид-йонів і глюкози. Відмінність у термінах зберігання спричинена, зокрема, випаровуванням води з розчинів, розлитих у ПВХ контейнери, і відповідно уконтентруванням розчинів.

4.4 Вивчення закономірностей деградації глюкози в розчинах для перитонеального діалізу

Метою цих експериментів було узагальнити літературні дані й результати власних досліджень деградації глюкози в складі глюкозовмісних ПДР після стерилізації та наступного зберігання за кімнатної температури для управління ризиками в технологічному процесі й протягом зберігання цих розчинів.

Припускають, що глюкоза в розчинах спочатку піддається оборотному процесу 1,2-енолізації з утворенням 1,2-ендіолу, який, у свою чергу, дегідратує до 3-деоксиальдозо-2-ену. Остання сполука є енолом, що легко піддається кетотаутомеризації до 3-ДГ. У процесі відщеплення молекули води від 3-деоксиальдозо-2-ену утворюється 3,4-ДГЕ [238, 239, 315, 339, 357, 414]. Різні джерела дають дещо відмінні хімічні назви цього енолу: 3-деоксиглюкоз-2-ен, 3-деоксигексозулоза [238, 357].

Низка авторів відзначає, що між групою неідентифікованих сполук ПДГ, 3-деоксиальдозо-2-еном, 3-ДГ, 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ існує температурно- і часозалежна рівновага, яка при підвищенні температури або зменшенні концентрації 3,4-ДГЕ зміщується в напрямку його утворення [52, 237–239, 339, 396, 414].

3,4-ДГЕ перетворюється в температурно- і часозалежний спосіб у 3-ДГ і 5-ГМФ, а 3-ДГ з часом також перетворюється через 3,4-ДГЕ у 5-ГМФ внаслідок незворотного відщеплення молекул води від 3,4-ДГЕ [237–239, 315, 396]. Попередником 3,4-ДГЕ, крім 3-ДГ, є енол 3-деоксиальдозо-2-ен і інші сполуки, концентрація яких у 10-20 разів більше, ніж 3,4-ДГЕ [52, 238, 239, 339]. Швидкість утворення 3,4-ДГЕ з його попередників є значно вища, ніж швидкість зворотнього процесу утворення 3-ДГ з 3,4-ДГЕ [237].

Молекули глюкозону, 3-ДГ, 3-деоксиальдозо-2-ен і 3,4-ДГЕ можуть існувати у відкритій і циклічній формах [233, 237–239, 257, 339, 396]. 3,4-ДГЕ може існувати в різних ізомерних формах [315].

Шляхом декарбонізації 3,4-ДГЕ утворюється фурфурол [357]. Левулінова й форміатна кислоти утворюються внаслідок регідратації 5-ГМФ [199, 255, 379], що супроводжується зменшенням величини рН глюкозовмісних розчинів [239]. Реакції утворення фурфуролу й 5-ГМФ з 3,4-ДГЕ є конкуруючими [339, 357]. Процеси

утворення 3,4-ДГЕ, 5-ГМФ з 3,4-ДГЕ та леулінової і форміатної кислот шляхом регідратації молекули 5-ГМФ супроводжуються зменшенням енергії Гібса [214, 330, 357]. А. Могоне і співавт. заявляють про утворення леулінової кислоти з фурфуролу [330]. Фуран-2,5-дикарбонова кислота утворюється внаслідок окиснення 5-ГМФ [379].

Mittelmaier S. і співавт. вказують, що 3,4-ДГЕ є проміжною сполукою і в перетворенні 3-ДГ у 3-ДГал, патофізіологічні властивості якого вивчають [324, 326]. Тому в ПДР загальна концентрація 3,4-ДГЕ (концентрація попередників 3,4-ДГЕ плюс реально виміряна концентрація 3,4-ДГЕ), доступного для токсичної дії, є вищою, ніж аналітично виміряна. У зв'язку з цим гальмування росту перитонеальних клітин спостерігають більше за однакових виміряних концентраціях 3,4-ДГЕ в ПДР порівняно з розчином синтетичного 3,4-ДГЕ [315].

Як свідчать власні експериментальні дослідження, спектри поглинання глюкозовмісних розчинів до стерилізації показують відсутність ПДГ [52]. Відсутність максимуму поглинання при 228–230 нм у глюкозолактатних розчинах для ПД після стерилізації порівняно з глюкозоелектролітними розчинами без натрію лактату пояснюється, на нашу думку, спектральними інтерференціями лактат-йонів і леулінової кислоти. Глюкоза не дає спектральних перешкод [269]. Спектри леулінової кислоти, надані в статті Zhang і співавт. [412] підтверджують наше припущення про інтерференцію спектрів лактат-йонів і леулінової кислоти. У власних дослідженнях виявлено, що поглинання світла в ультрафіолетовій ділянці спектра лактат-йонами перекриває смугу поглинання 5-ГМФ і 3,4-ДГЕ в області до 230 нм. Після стерилізації в спектрі поглинання розчинів незалежно від концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату з'являється смуга поглинання з характерним одним максимумом в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм, що свідчить про утворення 5-ГМФ (рис. 4.2) [35, 57, 269].

М. Егіхон і співавт. також вивчали взаємоперетворення 3-ДГ, 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ і залежність концентрації 3,4-ДГЕ від проміжку часу після стерилізації. Протягом перших тижнів зберігання концентрація 3,4-ДГЕ зменшувалася на 80 % за початкової концентрації 125 мкмоль/л. Відповідно до даних цих вчених протягом початкового зберігання основна частина 3,4-ДГЕ перетворюється в температурно-

залежний спосіб до менш токсичних сполук, переважно в 3-ДГ. Водночас цитотоксичність добре корелювала з кількісним вмістом 3,4-ДГЕ. Якщо концентрація 3,4-ДГЕ була збільшена до початкового рівня шляхом додавання синтетичного 3,4-ДГЕ, ступінь гальмування росту перитонеальних клітин досягав початкового рівня. Щоб уникнути високих концентрацій 3,4-ДГЕ в ПДР при медичному застосуванні не рекомендують зберігати їх за температури, вищої за кімнатну, і використовувати ПДР у клініці відразу після стерилізації [237, 239].

Власні експериментальні дослідження показали, що протягом 9 днів оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм зменшувалася і суттєво знижувалася після 3 місяців (лабораторна серія 21116) [268].

Дані різних вчених щодо стабільності глюкози дещо відрізняються. Низка авторів вважає, що висока концентрація глюкози й значення рН розчину близько 3,2 забезпечують її низький ступінь розкладу під час стерилізації і наступного зберігання [298]. Як відзначають А. В. Титова й О. І. Терешкіна, 5-ГМФ і його попередники найменше утворюються, якщо рН розчину є в межах від 3,0 до 5,0. При значенні рН розчину нижче 2,5–3,0 концентрація 5-ГМФ наростає обернено пропорційно значенням рН розчину [168]. Проте їхні власні експериментальні дані з 5 % розчином глюкози для інфузій показали, що при значенні рН близько 3,3–3,47 і 5,8 не було істотних відмінностей у вмісті 5-ГМФ, а при деяких режимах стерилізації оптична густина розчинів за довжини хвилі 284 нм була вищою при значенні рН 3,30–3,47, однак вміст попередників 5-ГМФ, які мали максимум поглинання за довжини хвилі 230 нм, був у 2 рази нижчий при значенні рН 5 % розчину глюкози 3,3–3,47 [167].

Власні експериментальні дослідження показали найменше утворення 5-ГМФ за значення рН 2,4–6,0 і суттєве наростання його концентрації за показника рН розчину від 2,03 до 2,06, а також найменше утворення 3,4-ДГЕ при рН 2,4–3,0 (для глюкозовмісних розчинів без натрію лактату, серії 30508, 51008, 61008) [33, 44, 57].

На рис. 4.2 показано, що структура спектрів поглинання в ультрафіолетовій ділянці всіх розчинів, за винятком зразка 1 зі значенням рН 5,24 до стерилізації, є подібною і не залежить від концентрації глюкози, натрію лактату й типу упаковки. Спектри розчину зі значенням рН 5,24 до термічної стерилізації, після стерилізації

та зберігання протягом 44 місяців накладаються, оскільки не відбувається деградації глюкози. Відсутність деградації в деяких розчинах, які одночасно стерилізуються, можна пояснити щадними умовами стерилізації, а саме короткочасним нагріванням до температурної стерилізації (121 °С) і швидким охолодженням автоклава після стерилізації. На нашу думку, у цьому разі недостатньо енергії для перетворення глюкози в 3-ДГ і останнього в 3,4-ДГЕ у всіх контейнерах. Відсутність деградації можна пояснити також наявністю найхолоднішої і найтеплішої точок автоклава [269].

На підставі літературних даних і власних досліджень запропоновано схему перетворень ПДГ у розчинах для ПД [33, 44, 269]. Ця схема показує, що процеси деградації глюкози відбуваються під час теплової стерилізації досліджуваних розчинів для ПД і зберігання за кімнатної температури. Ці процеси слід враховувати для розробки складу й технологічного процесу і характеристики якості розчинів для ПД після стерилізації та під час зберігання. В основі перетворень глюкози лежить реакція дегідратації глюкози, ступінь якої залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози й натрію лактату, режиму стерилізації [238, 239, 269, 315, 339].

Як видно зі схеми (рис. 4.3), 3-ДГ є продуктом відщеплення однієї молекули води від молекули глюкози, 3,4-ДГЕ – відщеплення двох молекул води, 5-ГМФ – незворотного відщеплення трьох молекул води. 3-ДГ і енол 3-деоксиальдозо-2-ен є таутомерами, які під час підвищення температури перетворюються в 3,4-ДГЕ через відщеплення однієї молекули води. На підставі літературних даних і власних досліджень можна зробити висновок, що протягом зберігання вміст 3-ДГ і 3,4-ДГЕ зменшується через поступове перетворення 3-ДГ у 3,4-ДГЕ і незворотне перетворення останнього в 5-ГМФ [52].

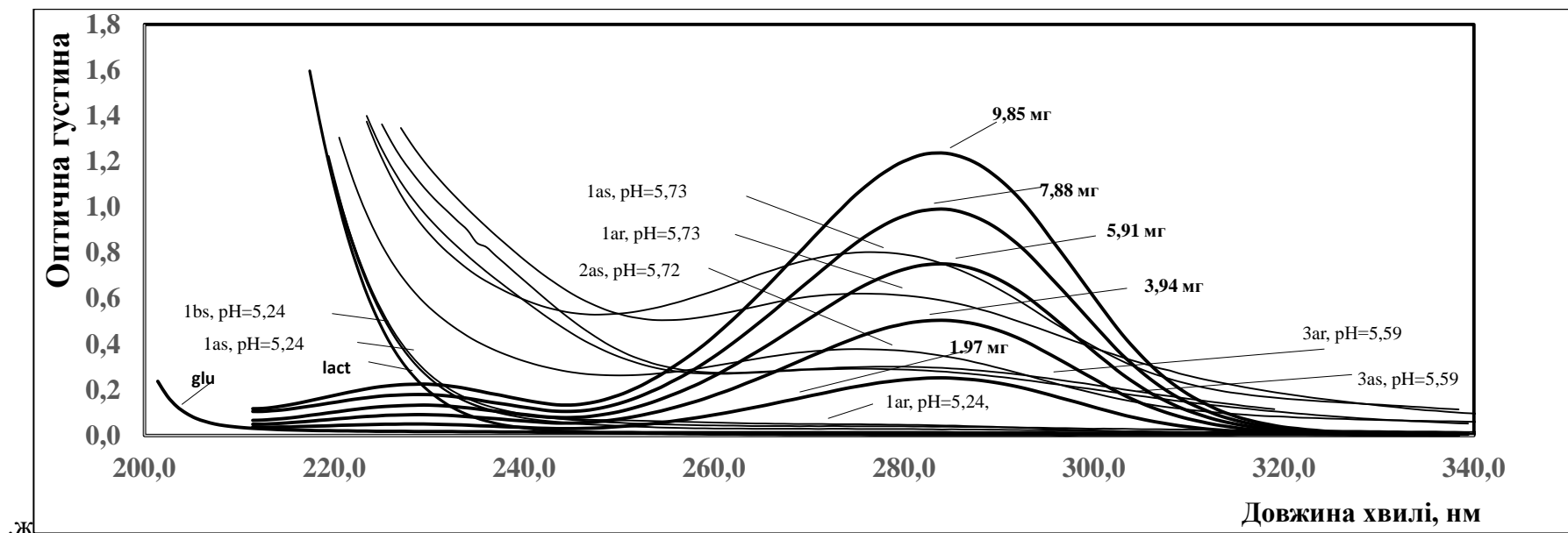


Рисунок 4.2 – Спектри поглинання досліджуваних глюкозолактатних розчинів і 5-ГМФ:

1bs, 5,24 – розчин серії 20413, рН = 5,24, перед стерилізацією

1ar, 5,24 – розчин серії 20413, рН = 5,24, після стерилізації

1as, 5,24 – розчин серії 20413, рН = 5,24, після зберігання протягом 44 міс

1ar, 5,73 – розчин серії 20413, рН = 5,73, після стерилізації

1as, 5,73 – розчин серії 20413, рН = 5,73, після зберігання протягом 44 міс

2as, 5,72 – розчин серії 20415, рН = 5,72, після зберігання протягом 15 місяців

3ar, 5,59 – розчин серії 21116, рН = 5,59, після стерилізації

3as, 5,59 – розчин серії 21116, рН = 5,59, після зберігання протягом 9 днів

1,97 мг, 3,94 мг, 5,91 мг, 7,88 мг, і 9,85 мг – розчини 5-ГМФ у концентрації 1,97 мг/л, 3,94 мг/л, 5,91 мг/л, 7,88 мг/л і 9,85 мг/л

gluc – 4,25 % розчин глюкози моногідрату

lact – розчин натрію лактату (40 ммоль/л).

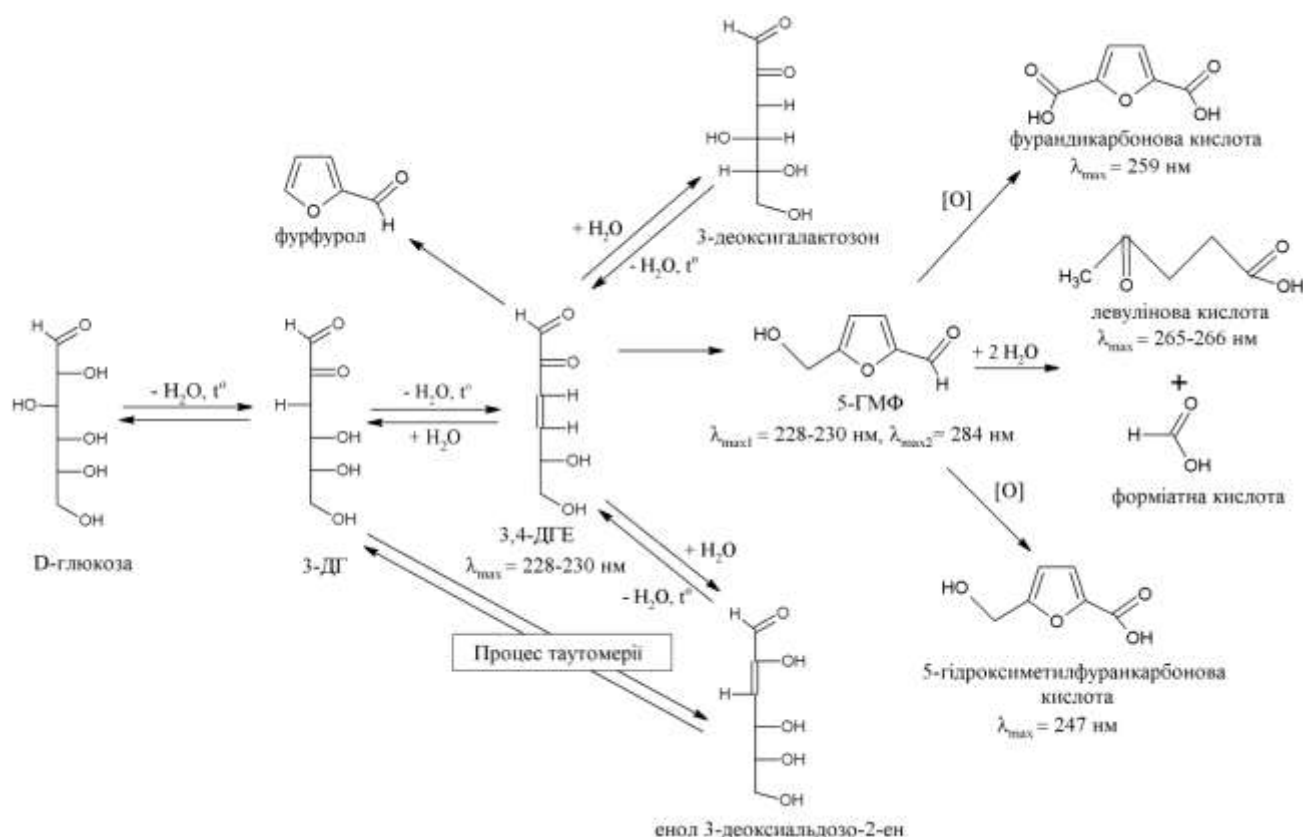


Рисунок 4.3 – Схема утворення й перетворень ПДГ в розчинах

Як свідчать результати власних експериментальних досліджень, оптична густина розчинів за довжини хвилі максимуму поглинання (272–285 нм) або збільшується, або зменшується залежно від наявності натрію лактату й значення рН розчини до стерилізації [52]. Зокрема, 5-ГМФ може деградувати до леулінової й форміатної кислот.

Узагальнення даних літератури й результатів власних досліджень дає змогу стверджувати, що ступінь деградації глюкози залежить від багатьох чинників, серед яких основними є величина рН розчину до стерилізації, концентрація глюкози й речовин лужного характеру (натрію лактат), стабілізатори і їх кількість, температура стерилізації та зберігання, режим стерилізації [57, 59, 268, 269]. Стабілізатори забезпечують відповідне значення рН до стерилізації.

На основі вищевикладеного можна підсумувати: у процесі фармацевтичної розробки глюкозовмісних ПДР і для управління ризиками в технологічному процесі

цих розчинів треба вивчати процеси деградації глюкози, щоб підібрати оптимальні умови стерилізації ПДР певного складу в конкретному автоклаві за певного завантаження наповненими контейнерами, за яких 3,4-ДГЕ утворюється в найменших кількостях і зберігається максимально високе значення рН розчину після стерилізації за умови забезпечення стерильності всіх зразків завантаження автоклава.

4.5 Підходи до розробки складу глюкозогідрокарбонатних розчинів для двокамерних контейнерів

Виготовлені глюкозоелектролітні розчини (лабораторні серії 30508, 51008 і 61008) використовували, вивчаючи вплив кількості натрію гідрокарбонату на рН глюкозогідрокарбонатного розчину залежно від значення рН глюкозоелектролітного розчину до стерилізації. З цією метою до 100 мл отриманих глюкозоелектролітних розчинів після стерилізації додавали по 0,5 мл 1М розчину натрію гідрокарбонату (0,5 ммоль натрію гідрокарбонату) і щоразу вимірювали значення рН отриманого глюкозогідрокарбонатного розчину. У табл. 4.7 наведено дані залежності значення рН глюкозогідрокарбонатних розчинів від рН глюкозоелектролітного розчину до стерилізації і вмісту натрію гідрокарбонату. Слід зауважити, що в процесі додавання 1 мл 1М розчину натрію гідрокарбонату до 100 мл глюкозоелектролітного розчину зі значенням рН до стерилізації 2,03–2,06, 1 мл 1М розчину натрію гідрокарбонату (10 ммоль/л) витрачається на нейтралізацію хлористоводневої кислоти згідно з рівняннями:



В інших випадках кількістю натрію гідрокарбонату, що витрачають на нейтралізацію хлористоводневої кислоти, можна знехтувати.

Як свідчать дані табл. 4.7, на рН глюкозогідрокарбонатного розчину впливає значення рН до і після стерилізації, а також кількість доданого 1 М розчину натрію гідрокарбонату. Однак тільки значення рН 2,0 до стерилізації дає змогу отримати глюкозогідрокарбонатні розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату від 25 до 35 ммоль/л зі значенням рН утвореної суміші у діапазоні 6,76–8,00. Інші розчини (з

вищим значенням рН до стерилізації) при значно меншому вмісті натрію гідрокарбонату (<20 ммоль/л) характеризуються рН у діапазоні від 6,5 до 8,0, що суперечить вимогам до ПДР для ХХН (табл. 4.7). Як підсумок, з врахуванням значення рН глюкозоелектролітних розчинів до стерилізації, мінімального вмісту 3,4-ДГЕ у розчинах після стерилізації, наближення рН глюкозогідрокарбонатних розчинів до фізіологічного (7,0–7,4), потрібну концентрацію натрію гідрокарбонату в ПДР (від 25 ммоль до 40 ммоль/л), оптимальним значенням рН глюкозоелектролітних розчинів до стерилізації є 2,03–2,06 всупереч підвищеним значенням оптичної густини за довжини хвилі другого максимуму поглинання, які пов'язані з підвищеним вмістом 5-ГМФ [43].

Таблиця 4.7 – Залежність значення рН глюкозогідрокарбонатних ПДР від вмісту натрію гідрокарбонату і вихідного значення рН глюкозоелектролітного розчину

1,5 % глюкози					4,25 % глюкози		Вміст натрію гідрокарбонату, ммоль/л
30508			51008		61008		
рН до і після стерилізації	Кількість доданого розчину 1М натрію гідрокарбонату	рН розчину	рН до і після стерилізації	рН розчину	рН до і після стерилізації	рН розчину	
1	2	3	4	5	6	7	8
2,03/2,03	0	2,03	2,06/2,09	2,09	2,03/2,00	2,00	0
	0,5	2,34		2,37		2,28	0
	1,0	4,5		4,32		3,55	0
	1,5	5,95		6,00		6,12	5
	2,0	6,27		6,34		6,62	10
	2,5	6,48		6,60		7,12	15
	3,0	6,63		6,83		7,43	20
	3,5	6,76		6,99		7,63	25
	4,0	6,87		7,18		7,90	30
	4,5	6,96		7,47		8,00	35
	5,0	7,05		7,69		8,05	40
	–	–		–		7,88	–
–	–	–	8,07	–	50		
–	–	–	2,45/2,48	2,48	2,43/2,40	2,40	0
–	–	–		5,69		5,63	5
–	–	–		6,69		6,58	10
–	–	–		7,14		7,12	15
–	–	–		7,58		7,67	20
–	–	–		7,96		7,85	25
–	–	–		8,17		7,98	30
–	–	–		8,33		8,10	35
–	–	–	8,42	8,20	40		

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8
2,94/2,96	0	2,96	2,96/2,95	2,95	2,90/2,86	2,86	0
	0,5	6,65		6,82		6,82	5
	1,0	7,11		7,55		7,40	10
	1,5	7,34		8,19		7,74	15
	2,0	7,53		8,42		7,97	20
	2,5	7,68		8,56		8,09	25
	3,0	7,79		8,63		8,18	30
	3,5	7,86		8,70		8,23	35
	4,0	7,93		8,73		8,26	40
	-	-		-		8,75	-
4,09/4,04	0	4,04	3,93/3,90	3,90	3,83/3,62	3,62	0
	0,5	7,70		8,45		7,59	5
	1,0	7,98		8,64		7,97	10
	1,5	8,09		8,70		8,12	15
	2,0	8,15		8,73		8,19	20
				8,75		8,26	25
				8,77		8,29	30
				8,78		8,32	35
				8,78		-	40
-	-	-	4,38/4,27	4,27	4,37/3,94	3,94	0
				8,68		8,19	5
				8,76		8,49	10
				8,79		8,56	15
				8,81		8,61	20
				8,82		8,63	25
-	-	-	4,97/4,55	4,55	-	-	0
				8,64			5
				8,73			10
				8,77			15
				8,79			20
				8,80			25
				8,80			30
				8,81			35
8,81	40						
5,48/4,58	0	4,58	5,84/4,35	4,35	-	-	0
	0,5	7,89		8,51			5
	1,0	8,07		8,64			10
	1,5	8,14		8,68			15
	2,0	8,19		8,70			20
	2,5	8,21		8,72			25
	3,0	8,22		8,73			30
	3,5	8,23		8,74			35
	4,0	8,24		8,75			40

Кінець таблиці 4.7

6,03/4,59	0	4,59	–	–	–	–	0
	0,5	7,87					5
	1,0	8,05					10
	1,5	8,12					15
	2,0	8,17					20
	2,5	8,19					25
	3,0	8,21					30
	3,5	8,22					35
	4,0	8,23					40
8,1/4,60	0	4,60	7,34/4,64	4,64	–	–	0
	0,5	7,85		8,62			5
	1,0	8,06		8,74			10
	1,5	8,14		8,78			15
	2,0	8,19		8,80			20

Висновки до розділу 4

1. Простежено закономірності взаємозв'язку природи, кількості й концентрації стабілізатора і значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату й режиму стерилізації. Встановлено, що для корекції значення рН лактатовмісних розчинів від 6,65 до 5,00 потрібно додавати до 1,85 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти на 1 л розчину. Концентрація глюкози в розчині не впливає на кількість хлористоводневої кислоти.

2. Визначено, що термічна стерилізація розчинів призводить до зменшення рН у більшості лабораторних серій. Зміна рН розчинів після стерилізації залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату й режиму стерилізації. У лактатовмісних простерилізованих розчинах зміни рН не спостерігали в розчинах зі значенням рН до стерилізації від 5,25 до рН 5,00 і нижче. Найбільшу зміну рН розчинів (0,62–1,33) спостерігали при рН розчинів до стерилізації в інтервалі від 6,01 до 6,65. У всіх лактатовмісних розчинах при збільшенні рН до стерилізації від 4,1 до 7,1 відбувається зростання зміни рН після стерилізації від 0 до 1,73. У простерилізованих глюкозовмісних розчинах без натрію лактату зміни рН не спостерігали, якщо значення рН до стерилізації було в діапазоні від 2,0 до 2,9 і від 2,03 до 4,10 для концентрації глюкози моногідрату 4,25 % і 1,5 % відповідно. У цих розчинах зростає зміна рН після стерилізації від 0

до 3,5, якщо показник рН збільшується від 2,0 до 8,1. Простежено посилення буферних властивостей глюкозолактатних розчинів при збільшенні концентрації натрію лактату. За однакових режимів стерилізації, концентрації глюкози й значення рН до стерилізації зменшується різниця рН розчину після стерилізації при переході від розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л до розчину з вмістом 60 ммоль/л і при зменшенні рН розчинів до стерилізації.

3. У процесі вивчення спектральних характеристик глюкозовмісних діалізних розчинів визначено декілька закономірностей: оптична густина розчинів при 228–230 нм до стерилізації залежить від величини рН, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату й режиму стерилізації. Чим нижча концентрація натрію лактату, тим менша оптична густина розчинів при 228–230 нм. Після стерилізації глюкозолактатних розчинів більшості лабораторних серій у спектрі спостерігали максимум поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм. Положення максимуму поглинання залежить від значення рН розчину до стерилізації: чим нижче значення рН, тим більше максимум зміщений вправо (батохромний зсув). У більшості лабораторних серій при збільшенні рН від 5,0 до 6,6 значення оптичної густини в максимумі поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 283 нм має найменші значення у діапазоні рН 5,3–6,0. На підставі отриманих експериментальних даних про зміну рН і оптичної густини розчинів після стерилізації, а також літературних даних щодо негативного впливу кислих розчинів на очеревину, встановлено оптимальне значенням рН розчину з вмістом натрію лактату 35 і 40 ммоль/л до стерилізації (від 5,60 до 6,00).

4. Виявлено залежність впливу часу нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і часу охолодження після стерилізації на деградацію глюкози: чим триваліша дія температурного чинника, тим більше значення оптичної густини розчинів після стерилізації при 228–230 нм і в максимумі поглинання при кожному значенні рН розчину до стерилізації, а також більша різниця значень рН після стерилізації.

5. Результати вибіркового дослідження стабільності свідчать, що у більшості лабораторних серій протягом зберігання простежували суттєве зменшення оптичної

густини при 228–230 нм, що свідчить про зменшення вмісту 3,4-ДГЕ, з наступним поступовим незначним зростанням оптичної густини при 228–230 нм. Протягом зберігання в одних серіях відбувається збільшення оптичної густини в максимумі поглинання, що вказує на зростання вмісту 5-ГМФ, а у інших серіях, відбувається зменшення оптичної густини в максимумі поглинання, що свідчить про зниження вмісту 5-ГМФ через деградацію останнього. Проведені дослідження стабільності за показниками рН, оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, «Хлориди» і «Глюкоза» свідчать про стабільність досліджуваних ПДР, а також про внутрішньолабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування.

6. На підставі літературних даних і власних досліджень запропоновано схему перетворень ПДГ, яка показує як процеси деградації глюкози відбуваються під час теплової стерилізації і зберігання досліджуваних розчинів для ПД. Ці хімічні процеси необхідно враховувати для характеристики якості ПДР після стерилізації та під час зберігання, а також для розроблення складу і технологічного процесу й управління ризиками в ньому.

7. Під час розробки складу розчинів у двокамерних контейнерів було доведено, що значення рН глюкозоелектролітного розчину 2,0 дає змогу отримати гідрокарбонатні розчини з концентрацією глюкози 1,5 % і 4,25 % та натрію гідрокарбонату 25–35 ммоль/л зі значенням рН від 6,76 до 8,00.

Результати експериментальних досліджень розділу 4 наведено в таких публікаціях:

1. Борисенко Т. А., Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмотичного розчину для перитонеального аналізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 3. С. 43–46.
2. Гудзь Н. І. Вплив рН на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу. *Актуальні питання*

фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей. Запоріжжя, 2006. Вип. XV, Т. 2. С. 354–358.

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

4. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал.* 2007. № 5. С. 84–89.

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

6. Гудзь Н. І. Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозолактатних розчинах. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів : тези доповідей Національної науково-технічної конференції з міжнародною участю, присвяченої 85-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», м. Львів, 15–18 жовтня 2008 р.* Львів, 2008. С. 193.

7. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. *Фармацевтичний журнал.* 2008. № 5. С. 71–76.

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

9. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис.* 2009. № 2. С. 31–37.

10. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив деяких технологічних факторів на стабільність глюкозолактатних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* Київ, 2010. Вип. 19, кн 3. С. 526–533.

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

12. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012 р. Львів, 2012. С. 468–469.

13. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 94–98.

14. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калинюка. Вінниця : Нова книга, 2013. 368 с.

15. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. К вопросу лабораторной технологии перитонеальных диализных растворов. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 97–98.

16. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

17. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 2 (68). С. 33–40.

18. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.

19. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.

20. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Сувала О. І. Розробка лабораторної технології для перитонеального діалізного розчину з вмістом лактат-іонів 35 ммоль/л та глюкози моногідрату 2,5 %. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та*

практики в Україні : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 12–13 червня 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 100–104.

21. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

22. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25.

23. Гудзь Н. И., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.

24. Гудзь Н. И. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Випуск 6. Х.: Вид-во НфаУ, 2019. С. 166–167.

25. 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.

26. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, issue 4. P. 59–67.

27. Hudz N., Korzeniowska K., Wiczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018. Vol. 75, N 4. P. 875–883.

28. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010 р. Львів, 2010. С. 319.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА МЕТОДИК МІЖОПЕРАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ВИРОБНИЦТВА ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ

Наріжним каменем у фармацевтичній промисловості є гарантування належної якості ЛЗ [279]. В останні роки розвивається тенденція до системного підходу у фармацевтичній розробці, який використовує зв'язок між механістичним розумінням характеристик матеріалів і параметрів технологічного процесу з критичними показниками якості ЛЗ, експерименти з багатьма змінними величинами, щоб зрозуміти суть технологічного процесу або аналітичної методики, інструменти ПАТ, ризики в технологічному процесі і для пацієнта; визначає простір проектних параметрів тощо [141, 278, 363].

Концепцію «якість шляхом розробки» почали застосовувати і для розробки аналітичних методик, які вважають критичними в розробці ЛЗ і ключовими в стратегії контролю, оскільки сприяють розробці процесу й контролю якості продукту, процесу і надійності якості протягом життєвого циклу препарату [278, 301, 346, 363]. Опрацювання аналітичних методів є складовою фармацевтичної розробки [143, 279, 363]. Аналітичні методики є критичним елементом фармацевтичної розробки [301], оскільки вони є індикаторами якості процесів, продуктів і робастності протягом життєвого циклу продукту [346]. Неякісні аналітичні методики можуть привести до неправильної інтерпретації результатів і програми розробки того чи іншого ЛЗ [301]. На основі цього виник ще один термін – «аналітична якість шляхом розробки» (analytical quality by design (Aqbd)), який передбачає вбудовування якості аналітичної методики протягом її розробки [278, 279]. Залежність фармацевтичної розробки й виробничих процесів від надійних (робастних) даних аналітичних методик інтенсифікує потребу в опрацюванні аналітичних методик за концепцією Aqbd [278, 346].

У концепції Aqbd першим етапом є етап розробки, на якому визначають мету методики й АЦП [278, 279, 346, 372]. На етапі розробки методики проводять дослідження для глибшого розуміння методу, впливу змінних на характеристики

методу, підбирають відповідну аналітичну методику й умови проведення аналізу так, щоб відповідати вимогам до методу [278, 363, 366]. Наприклад, у процесі розробки методик титриметричних методів потрібно підібрати оптимальні умови аналізу: об'єм проби для аналізу, об'єм і ціну поділки бюретки, об'єм індикатора тощо. Під час опрацювання методик хроматографічних методів аналізу треба вивчити вплив таких чинників: типу хроматографічної колонки, реактивів і розчинників, ступеня чистоти (чи кваліфікації) розчинників і реактивів, значення рН фази, температури колонки [366]. Вивчення цих чинників є частиною процесу оцінки ризиків.

Кожна аналітична методика повинна мати мету використання, а саме: 1) підтримка дослідження, технологічного процесу чи розробки складу; 2) вивчення стабільності продукту; 3) випуск продукції для клінічних досліджень; 4) випуск продукції для її реалізації; 5) для ідентифікації чи кількісного визначення компонентів тощо. Мета використання методики і її характеристики визначають АЦП, що є аналогічним до цільового профілю якості препарату [278, 279, 301, 346, 363, 366, 372].

До характеристик аналітичних методик належать: специфічність (specificity), правильність або точність (trueness, accuracy), прецизійність (precision) на трьох рівнях: збіжність (repeatability), внутрішньолабораторна прецизійність (intermediate precision) і відтворюваність (reproducibility), МВ (detection limit), МКВ (quantitation limit), лінійність (linearity), діапазон застосування (range) і робастність (robustness) [86, 245, 276, 306, 307, 346, 372, 375].

Застосування принципів «Якість шляхом розробки» до аналітичних методів дає змогу отримати більш робастні аналітичні методики, що у свою чергу допоможе знизити ризик неправильних рішень у рутинному контролі [278]. Робастність вбудовують у методику на етапі розробки останньої [279]. Аналітична якість шляхом розробки також передбачає опрацювання менш вартісних, простіших і менш часозатратних аналітичних методик [278, 279].

5.1 Експериментальні дослідження розробки й валідації альтернативних методик ідентифікації йонів кальцію та магнію

Відповідно до загальної монографії ДФУ 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» для контролю якості ГЛЗ фармакопейні методики можуть використовувати тільки після підтвердження, що цей склад ЛЗ не призводить до неприйняттого погіршення метрологічних характеристик методики (наприклад, правильності, лінійності або прецизійності). Без експериментального підтвердження не можна припускати, що валідована фармакопейна методика або випробування будуть давати коректні результати для ЛЗ з іншим складом порівняно з використаним під час валідації фармакопейних методик і випробувань [86]. На нашу думку, перш ніж валідувати методики ідентифікації чи кількісного визначення, потрібно провести експериментальні дослідження для адаптації тієї чи іншої методики до конкретного складу ЛЗ. Тим більше, що найчастіше якісний і кількісний склад ЛЗ, включно з допоміжними речовинами, не вказано в монографії.

Метою цих досліджень було розробити альтернативні методики ідентифікації йонів кальцію та магнію у ПДР для контролю якості ГЛЗ.

Згідно із загальною монографією 2.3 ДФУ значна частина реакцій ідентифікації йонів калію, кальцію та магнію базується на процесі осадження (утворення кальцію оксалату, магнію амонію фосфату, дикалію натрію кобальтинітриту, калію гідротартрату тощо). Особливістю цих фармакопейних реакцій осадження є те, що для виявлення певного катіона потрібні його значні кількості в розчині. Умовою утворення осаду дикалію натрію кобальтинітриту є наявність 40 мг субстанції солі калію в 1 мл розчину (реакція *b* на калій); кальцію оксалату – від 2 мг до 20 мг кальцій-йона в 1 мл розчину (реакція *c* на кальцій); магнію амонію фосфату – 15 мг субстанції у 2 мл розчину [86].

Такі кількості досліджуваних компонентів значно перевищують відповідні кількості компонентів у ПДР. Згідно з вимогами монографії БФ до ПДР вміст йонів (у мг/мл) у цих розчинах є такий: йони натрію від 2,875 до 3,450, йони калію до 0,1755, йони кальцію до 0,1, йони магнію від 0,006 до 0,036, хлориди від 3,191 до 4,254 [205, 241].

ДФУ додатково пропонує для йонів кальцію реакцію ідентифікації с – утворення білого кристалічного осаду кальцію оксалату [86]. Особливістю цієї фармакопейної реакції осадження є те, що потрібно від 2 мг до 20 мг йонів кальцію в 1 мл розчину для їх виявлення. Тому запропоновано реакцію ідентифікації йонів кальцію с для виявлення цих йонів у ПДР після упарювання певного об'єму проби.

Для ідентифікації йонів кальцію запропоновано фармакопейну методику ідентифікації с, яка передбачає утворення кальцію оксалату за умови концентрації йонів кальцію в розчині від 2 мг/мл до 20 мг/мл. Визначено оптимальні умови реакції утворення кальцію оксалату у формі осаду, а не опалесценції для розчину такого складу: 1,75 ммоль/л йонів кальцію, 0,5 ммоль/л йонів магнію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату. До таких умов належать: відповідна кратність упарювання розчинів для ПД, оптимальний об'єм проби після упарювання розчину, час утворення каламутності й осаду.

З'ясовано, що для ідентифікації йонів кальцію в ПДР із вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л або 0,07 мг/мл потрібно 40 мл розчину упарити до 2,6–4,0 мл (до вмісту йонів кальцію не менше ніж 0,7 мг/мл). За необхідності, об'єм проби треба довести до 4,0 мл водою очищеною і до утвореного розчину додати 1,0 мл розчину амонію оксалату. Одразу утворюється сильна каламуть, яка протягом 10 хв перетворюється в білий дрібнокристалічний осад кальцію оксалату. За таких умов йони магнію не заважають виявленню кальцію, оскільки йони магнію за наявності амонію оксалату не осаджуються, що було підтверджено експериментальними валідаційними дослідженнями: відсутність утворення каламутності після додавання розчину амонію оксалату до 4,0 мл проби, отриманої внаслідок упарювання 40 мл модельного розчину такого складу: 0,5 ммоль/л йонів магнію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату.

Візуальні й часові характеристики утворення каламутності й осаду в ПДР з вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Візуальні і часові характеристики утворення каламутності й осаду в ПДР з вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л (модельний розчин)

Об'єм розчину*	Візуальна характеристика й час утворення каламутності	Час утворення осаду	Коментар
4 мл	Легка каламутність через 30 с	через 1,5 год	Чим вища концентрація йонів кальцію в пробі, тим швидше утворюється каламутність
10 мл, упарених до 4 мл	Каламутність через 20 с	через 30 хв	
20 мл, упарених до 4 мл	Каламутність через 20–30 с	через 20 хв	
40 мл, упарених до 4 мл	Інтенсивна каламутність утворюється одразу	до 8 хв	
60 мл, упарених до 4 мл	Інтенсивне помутніння одразу	до 15 хв	Процес утворення осаду сповільнюється через підвищену в'язкість утвореного розчину після упарювання

Примітка. У разі випареного об'єму меншого за 4,0 мл, об'єм доводили водою очищеною до 4,0 мл

Реакцію ідентифікації йонів кальцію було апробовано на лабораторній серії 10212: 40 мл препарату випаровували до об'єму 3,0 мл, додавали 1 мл води очищеної, 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату. Відразу утворювалася каламуть білого кольору, яка протягом 5 хв перетворилася в білий осад. Реакційну суміш перемішували і ділили на дві частини. До першої частини додавали 1 мл оцтової кислоти розведеної Р, осад не зникав. Після додавання 2 мл 1М рочину хлористоводневої кислоти осад кальцію оксалату розчинявся. До другої частини додавали 0,9 мл розчину аміаку: осад не розчинявся.

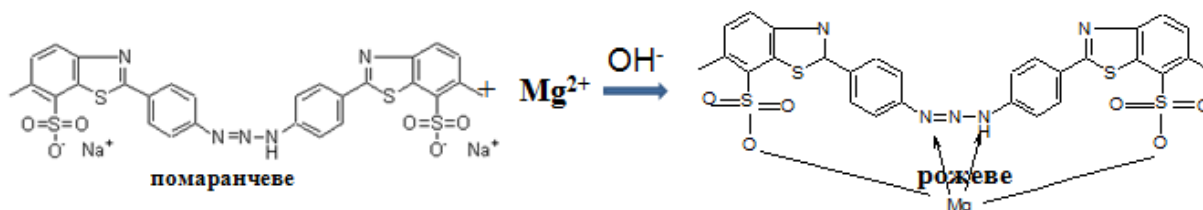
Дослідження з апробації фармакопейної реакції ідентифікації йонів магнію з розчином динатрію гідрофосфату показали, що ця реакція не чутлива при концентрації йонів магнію 0,1 мг/л, а також не специфічна за присутності йонів кальцію. Тому було опрацьовано й апробовано валідацію методики ідентифікації йонів магнію за допомогою титанового жовтого й магнезону ІІ в лужному середовищі для ПДР такого складу: 1,75 ммоль/л йонів кальцію, 0,5 ммоль/л йонів магнію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату. Забарвлення титанового жовтого змінюється з жовтого на рожеве, а магнезону ІІ – з червоно-фіолетового на голубе. Узагальнені результати валідаційних досліджень ідентифікації йонів кальцію та магнію описано в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Результати валідаційних досліджень ідентифікації йонів кальцію та магнію

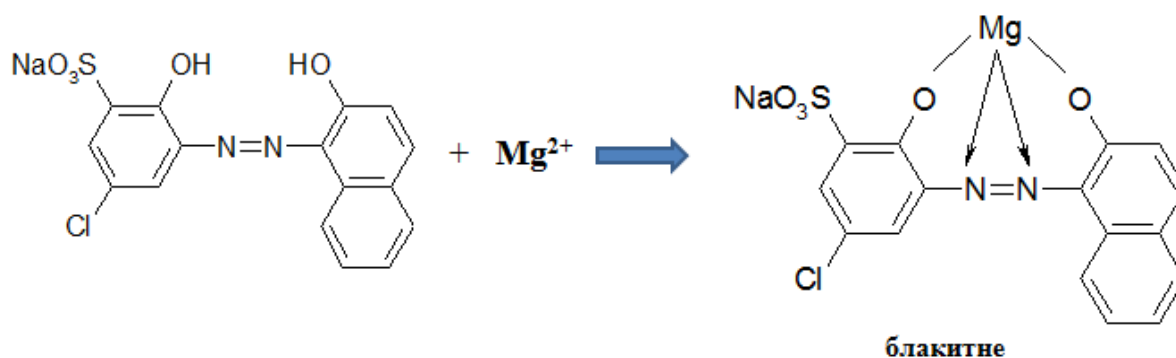
Реакція	Склад модельного розчину й результат реакції		
	Модельний розчин №1	Модельний розчин №2	Модельний розчин №3
	1,75 ммоль/л йонів кальцію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату	0,5 ммоль/л йонів магнію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату	1,75 ммоль/л йонів кальцію, 0,5 ммоль/л йонів магнію, 99 ммоль/л йонів натрію, 103,5 ммоль/л хлорид-йонів, 35 ммоль/л лактат-йонів, 25,0 г/л глюкози моногідрату
Реакція ідентифікації йонів кальцію: 40 мл препарату випарюють до об'єму не більшого ніж 4,0 мл і не меншого ніж 2,6 мл, додають воду очищену до 4,0 мл за необхідності і 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату; відразу утворюється каламуть білого кольору, яка протягом 8 хв перетворюється в білий осад	+	-	+
Реакція ідентифікації йонів магнію за допомогою титанового жовтого: до 2,0 мл препарату додають 1 мл 1М розчину натрію гідроксиду і 0,1 мл розчину 0,5 г/л титанового жовтого; утворюється рожеве забарвлення	-	+	+
Реакція ідентифікації йонів магнію за допомогою магнезону II: до 2,0 мл препарату додають 1 мл 1М розчину натрію гідроксиду і 0,2 мл рочину магнезону II; утворюється блакитне забарвлення	-	+	+

Хімізм рівнянь реакцій, які лежать в основі ідентифікації йонів кальцію та магнію наведено нижче:

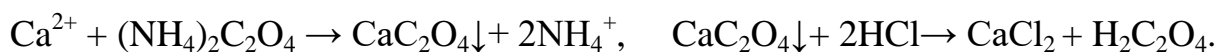
а) реакція йонів магнію з титановим жовтим:



б) реакція йонів магнію з магнезоном



в) реакція йонів кальцію з амонію оксалатом з наступним розчиненням кальцію оксалату в хлористоводневій кислоті:



Унаслідок проведених досліджень було розроблено й провалідовано методики виявлення йонів кальцію та магнію в розчині для ПД з вмістом йонів кальцію 1,75 ммоль/л (або 0,07 мг/мл) і 0,5 ммоль/л йонів магнію (або 0,012 мг/мл):

1) 40 мл ПДР випаровують до об'єму не більшого ніж 4,0 мл і не меншого ніж 2,6 мл, додають воду очищену до об'єму 4 мл і 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату; відразу утворюється каламуть білого кольору, яка протягом 8 хв перетворюється в білий осад (реакція ідентифікації на йони кальцію);

2) до 2,0 мл ПДР додають 1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду й 0,1 мл розчину 0,5 г/л титанового жовтого; утворюється рожеве забарвлення (реакція ідентифікації на йони магнію);

3) до 2 мл ПДР додають 1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду й 0,2 мл розчину магнезону II; утворюється блакитне забарвлення (реакція ідентифікації на йони магнію).

Отже, на основі проведених експериментальних досліджень було визначено оптимальні умови реакції утворення кальцію оксалату у формі осаду (а не опалесценції) для розчинів, які вміщують 1,75 ммоль/л йонів кальцію: відповідна кратність упарювання розчинів для ПД, оптимальний об'єм проби після упарювання розчину й час утворення осаду. За таких умов йони магнію не заважають виявленню кальцію, оскільки йони магнію не осаджуються амонію ксалатом, що було підтверджено експериментальними валідаційними дослідженнями. Таким чином, проведені дослідження вказують на специфічність реакцій титанового жовтого й магнезону II з йонами магнію за присутності йонів кальцію, і навпаки, йонів кальцію з амонію оксалатом за присутності йонів магнію.

5.2 Розробка методики спектрофотометричного визначення продуктів деградації глюкози

Серед особливостей фармацевтичної розробки ПДР є виявлення закономірностей впливу технологічного обладнання, особливо для забезпечення стерилізуючої фільтрації та термічної стерилізації, режимів термічної стерилізації на деградацію глюкози й стерильність рочинів; підбір об'єму стабілізатора для оптимального значення рН на стадії приготування розчину, встановлення взаємозв'язку між кількістю стабілізатора й концентрацією хлорид-йонів у ПДР тощо [52, 74, 91].

Для вибору оптимальних умов виробництва лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій потрібні методики швидкого визначення показників якості ПДР, особливо в процесі міжопераційного контролю технологічного процесу: вміст основних ПДГ (5-ГМФ, 3,4-ДГЕ), хлорид-йонів, йонів натрію, кальцію, магнію, показник осмоляльності (осмолярності) тощо [74].

Одним із методів гарантування стерильності розчинів для ПД є термічна стерилізація, у процесі якої глюкоза піддається хімічним перетворенням за механізмами β -елімінації, фрагментації і альдольної конденсації [52, 237–239, 315]. У зв'язку з цим актуальною є розробка методик кількісного аналізу ПДГ не тільки для рутинного контролю якості, але й для ранніх стадій фармацевтичної розробки

ПДР із метою швидкого вивчення великої кількості зразків, особливо для дослідження впливу технологічних чинників на дегідратацію глюкози.

Незважаючи на цитотоксичність ПДГ, Європейська й Британська фармакопеї не подають межі їхнього кількісного вмісту, за винятком 5-ГМФ. Ця речовина є маркером якості глюкозовмісних розчинів для парентерального застосування, ПДР, а також глюкозовмісних продуктів харчування, наприклад, меду, сиропів, джемів тощо [12, 167, 220, 298–300, 304, 396]. Загалом, існує три методи аналізу 5-ГМФ у харчових продуктах і лікарських засобах: два спектрофотометричні методи (кількісне визначення методами Уайта (White) і Вінклера (Winkler) [57, 167, 220, 300] і хроматографічні методи [300, 409]. За методом Уайта вимірюють оптичну густину розчину за довжини хвилі 284 нм, тоді як метод Вінклера передбачає вимірювання оптичної густини реакційної суміші розчину з барбітуровою кислотою та *p*-толуїдиним за довжини хвилі 550 нм [12, 167, 220, 241, 262, 300, 304, 319, 409].

Розробка методики кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу методом прямої спектрофотометрії (метод White). Метою цього дослідження було розробити швидку методику спектрофотометричного виявлення й визначення ПДГ у досліджуваних ПДР на ранніх стадіях фармацевтичної розробки, а також вивчити й обґрунтувати структуру електронних спектрів поглинання ПДР до і після стерилізації для розширення знань щодо впливу термічної стерилізації на стабільність глюкозовмісних ПДР.

Фармакопеї провідних країн світу нормують кількість 5-ГМФ у глюкозовмісних розчинах для парентерального застосування неоднаково. Для всіх фармакопей спільним є кількісне визначення цієї сполуки прямим спектрофотометричним методом і нормування її вмісту за оптичною густиною розчину [205, 241]. Для швидкого визначення кількісного вмісту 5-ГМФ у реакційних середовищах у хімічній промисловості також використовують прямий спектрофотометричний метод із використанням молярного показника поглинання [59, 245, 412].

Різні публікації подають дещо відмінні значення молярного показника поглинання 5-ГМФ ($17000 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$, $16830 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$,

22700 л×моль⁻¹×см⁻¹) [59, 66, 269, 298, 299, 354, 412]. Відповідно до вимог фармакопеї США, кількісний вміст 5-ГМФ як продукту побічного синтезу в полідекстрозі визначають за допомогою цього показника, який становить 16830 л×моль⁻¹×см⁻¹ [59, 269, 354]. Тому для порівняльних технологічних і аналітичних досліджень впливу значення рН і після стерилізації та інших чинників на вміст 5-ГМФ в ПДР використовували саме це значення молярного показника поглинання 5-ГМФ [59].

Наші експериментальні дослідження підтверджують, що величина оптичної густини розчину 0,3 – це величина оптичної густини лактатовмісних ПДР до стерилізації за довжини хвилі 228 нм із концентрацією лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л. У власних дослідженнях оптична густина глюкозолактатних розчинів із вмістом натрію лактату 35 або 40 ммоль/л до стерилізації за довжини хвилі 228 нм була в інтервалі від 0,253 до 0,340 [57, 59, 268, 269].

Максимум поглинання за довжини хвилі 228 нм спричинений наявністю в молекулі 3,4-ДГЕ енонового хромофору й додаткового подвійного зв'язку (альдегідна група), з'єданого з хромофором [66]. 3,5,5-Триметилциклогексенон у 95 % етанолі має дві смуги поглинання, які відповідають переходам з локальним збудженням $\lambda_{\max}=325$ нм ($\epsilon=62,5$) і переносом заряду $\lambda_{\max}=234$ нм ($\epsilon=11000$) [14]. Детальні спектральні характеристики 5-ГМФ було визначено у власних аналітичних дослідженнях [269, 273].

Кількісний вміст основних ПДГ (3,4-ДГЕ і 5-ГМФ) у ПДР визначали прямим спектрофотометричним методом за довжини хвилі 228–230 і 278–286 нм відповідно шляхом вимірювання оптичної густини ПДР. Зважаючи на те, що у розчинах для ПД максимально допустимий вміст 5-ГМФ залежить від концентрації глюкози й не повинен перевищувати 10 мкг на кожні 25 мг глюкози, було розраховано максимально прийнятну концентрацію 5-ГМФ в досліджуваних ПДР, у відсотках, залежно від вмісту глюкози:

$$10 \cdot 10^{-6} \text{ г } 5\text{-ГМФ} \quad - \quad 25 \times 10^{-3} \text{ г глюкози безводної}$$

$$C \quad - \quad 1,36 \% ; 2,3 \% ; 3,9 \%$$

Звідси концентрація 5-ГМФ (C , %) становить $0,544 \times 10^{-3}$ % за вмісту глюкози моногідрату 1,5 %; $0,920 \cdot 10^{-3}$ % – 2,5 %; $1,560 \cdot 10^{-3}$ % – 4,25 % [59].

Знаючи максимально прийнятний вміст 5-ГМФ і значення його молярного показника поглинання, розраховали максимально прийнятну оптичну густину глюкозовмісних ПДР за формулою (за довжини оптичного шляху 1,0 см):

$$A = C \times 1336, \text{ де}$$

$$C = \frac{A}{A^{1\%}_{1\text{cm}}} = \frac{A \cdot M.м}{\varepsilon \cdot 10} = \frac{A \cdot 126}{16830 \cdot 10} = \frac{A}{1336}.$$

де C – концентрація 5-ГМФ у відсотках;

A – оптична густина ПДР;

$A^{1\%}_{1\text{cm}}$ – питомий показник поглинання 5-ГМФ;

ε – молярний показник поглинання 5-ГМФ ($16830 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$);

$M.м.$ – молярна маса 5-ГМФ (126 г/моль) [269].

Результати залежності максимально прийнятного значення оптичної густини ПДР від вмісту глюкози моногідрату подано в табл. 5.3 [59, 66].

Таблиця 5.3 – Взаємозв'язок максимально прийнятного значення оптичної густини ПДР і вмісту глюкози моногідрату

Вміст глюкози моногідрату (глюкози безводної), %	Допустимий вміст 5-ГМФ, %	Максимально прийнятне значення оптичної густини ($A_{\text{макс}}$) ПДР
1,5 (1,36)	$0,544 \times 10^{-3}$	0,727
2,5 (2,3)	$0,920 \times 10^{-3}$	1,229
4,25 (3,9)*	$1,560 \times 10^{-3}$	2,084

Примітка. Розчини з вмістом глюкози моногідрату 4,25 % розводять у 2 рази, якщо оптична густина нерозведеного розчину перевищує 1,20

Як показали експериментальні дослідження, до стерилізації в спектрах поглинання глюкозолактатних ПДР практично відсутня смуга поглинання в діапазоні від 218 нм до 500 нм, що можна пояснити відсутністю хромофорів у молекулі глюкози й натрію лактату [33, 44, 52, 59]. Альдегідна група, як ізольований хромофор, має максимум поглинання за довжини хвилі 160 нм, а карбоксильна група поглинає нижче 220 нм [14].

Після стерилізації більшості глюкозолактатних ПДР у спектрах спостерігали широку смугу поглинання, максимум якої був в інтервалі довжин хвиль від 272 нм до 285 нм, що вказує на утворення ПДГ зі спряженими подвійними зв'язками в молекулі [26, 35, 47, 52, 57, 59, 67]. За довжини хвилі (256 ± 4) нм смуга поглинання має мінімум, починаючи з якого спостерігається інтенсивне збільшення оптичної густини при зменшенні довжини хвилі до 200 нм [57].

Спектри поглинання в ультрафіолетовій ділянці двох лабораторних серій глюкозолактатних ПДР подано на рис. 5.1 [57].

Поряд з утворенням ПДГ зі спряженими зв'язками спостерігали зміну величини рН розчинів [33, 41, 44, 47, 59]. Зміни величин рН розчинів після стерилізації, оптичної густини розчинів до і після стерилізації за довжин хвиль 228–230 нм і 273–286 нм подано в табл. 4.3, 4.5 і табл. Т.1.

Положення максимуму поглинання глюкозолактатних розчинів залежить насамперед від величини рН розчину до стерилізації. Для всіх глюкозолактатних розчинів, незалежно від концентрації натрію лактату й глюкози, спостерігали таку закономірність: чим нижче значення рН розчину до стерилізації, тим більше максимум поглинання зміщений вправо (батохромний зсув) [27, 35, 41, 47, 52]. При значеннях рН 6,4 і вище у всіх розчинах максимум поглинання лежав в інтервалі довжин хвиль від 272 нм до 278 нм [26, 35, 59, 268]. При значеннях рН від 5,0 до 5,2 у всіх розчинах максимум поглинання зміщений в сторону довших довжин хвиль і був в інтервалі від 279 нм до 285 нм [26, 35, 41, 59, 268].

Для всіх глюкозоелектролітних розчинів без натрію лактату було виявлену таку закономірність у структурі спектра: перша смуга має максимум поглинання за довжини хвилі 226–231 нм, а друга – за довжини хвилі 281,5–285 нм. Для двох смуг поглинання при збільшенні рН від 2,0 до 8,1 характерний гіпсохромний зсув для двох максимумів: від 231 до 228 нм і від 285 до 281,5 нм [44, 52, 57]. На підставі літературних даних [298, 299] і власних досліджень [273], можна зробити висновок, що ці смуги поглинання спричинено 3,4-ДГЕ ($\lambda_{\max}=228-230$ нм) і 5-ГМФ ($\lambda_{\max}=228-230$ нм і $\lambda_{\max}=284$ нм) [52].

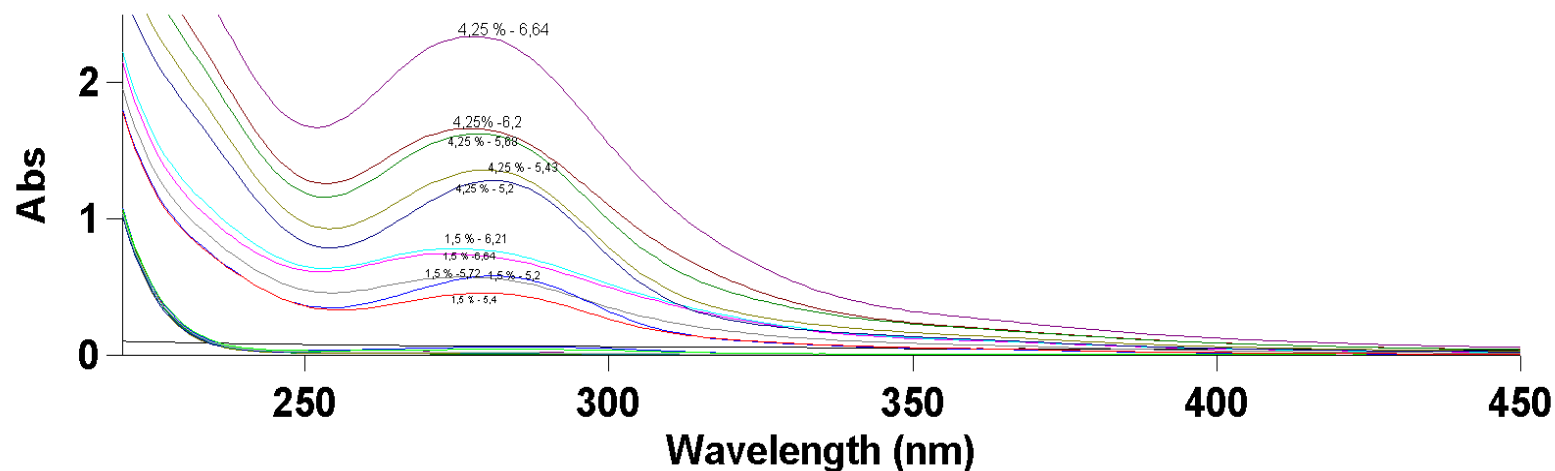


Рисунок 5.1 – Спектри поглинання ПДР серій 30513 і 40513 до і після стерилізації:

- 4,25 % - 6,64 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і рН 6,64 до стерилізації;
- 4,25 % - 6,2 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і рН 6,2 до стерилізації;
- 4,25 % - 5,68 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і рН 5,68 до стерилізації;
- 4,25 % - 5,43 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і рН 5,43 до стерилізації;
- 4,25 % - 5,2 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 4,25 % і рН 5,2 до стерилізації;
- 1,5 % - 6,64 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і рН 6,64 до стерилізації;
- 1,5 % - 6,21 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і рН 6,21 до стерилізації;
- 1,5 % - 5,72 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і рН 5,72 до стерилізації;
- 1,5 % - 5,4 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і рН 5,4 до стерилізації;
- 1,5 % - 5,2 – розчин із вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і рН 5,2 до стерилізації

Валідація методики кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу методом прямої спектрофотометрії (метод White). Метою даного дослідження була оцінка можливості використання молярного показника поглинання (ϵ) для аналізу 5-ГМФ у ПДР, які містять глюкозу, з точки зору ризику прийняття неправильного рішення щодо відповідності специфікаціям відповідно до підходів ДФУ [86], а також вивчення спектральних характеристик 5-ГМФ, їх відтворюваності й порівняння з літературними даними.

5-ГМФ ('analytical grade' («ч.д.а»), номер серії ВСВР3219V, виробництво Sigma-Aldrich (США)) розчиняли в очищеній воді. У дослідженнях використовували спектрофотометр «Hitachi U-2810» (корпорація Hitachi High-Technologies, Японія) кафедри аналітичної та екологічної хімії Опольського університету, кювети з довжиною оптичного шляху 1 см, модельні розчини 5-ГМФ, які готували з основних розчинів із концентрацією 5-ГМФ 19,7 мг/л (перша серія експериментів) і 19,9 мг/л (друга серія експериментів).

Для визначення лінійності, прецизійності й правильності методики двічі було проведено експерименти з п'ятьма модельними розчинами 5-ГМФ. Другий експеримент повторювали через 5 місяців з використанням того самого спектрофотометра і тієї самої серії 5-ГМФ.

Аналітичну концентрацію 5-ГМФ у робочих розчинах розраховували на основі різних значень молярного показника поглинання (ϵ) за довжини хвилі 283–284 нм, які трапляються в літературі за формулою:

$$C = \frac{A \cdot M \cdot m \cdot 10^4}{10 \cdot \epsilon \cdot b} = \frac{A \cdot M \cdot m \cdot 10^3}{\epsilon},$$

де C – концентрація 5-ГМФ у мг/л,

A – оптична густина розчинів за довжини хвилі 283–284 нм,

$M \cdot m$ – молярна маса 5-ГМФ (126 г/моль),

ϵ – молярний показник поглинання за довжини хвилі 283–284 нм;

b – довжина оптичного шляху, см.

Використовували очищену воду як компенсаційний розчин і кювету з довжиною оптичного шляху 1 см.

Експериментальні дослідження з'ясували структуру спектра 5-ГМФ, залежність оптичної густини від концентрації та показали, що розчини 5-ГМФ поглинають світло в ультрафіолетовій ділянці спектра нижче 310 нм і мають дві смуги поглинання. Перша смуга з низькою інтенсивністю поглинання й максимумом за довжини хвилі 229-230 нм і друга з високою інтенсивністю й максимумом поглинання за довжини хвилі 284 нм (рис. 5.2, табл. 5.4 і 5.5) [263, 264, 273].

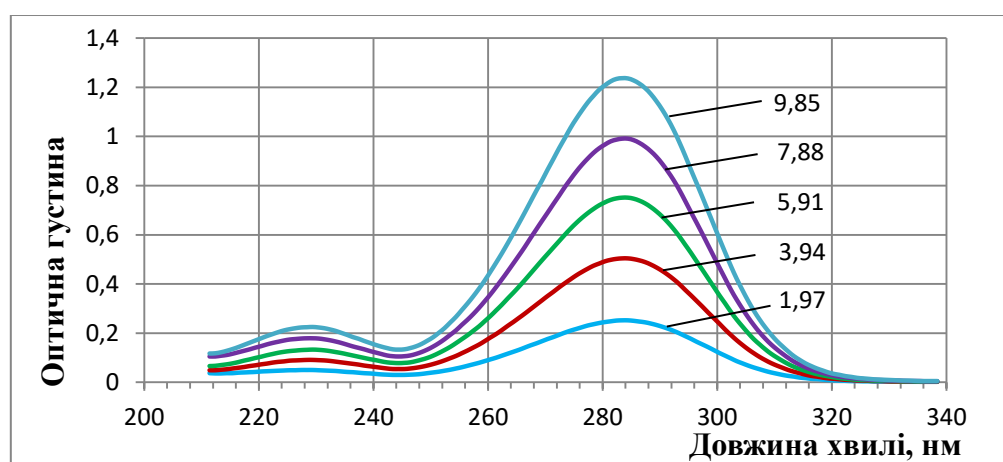


Рисунок 5.2 – Спектри розчинів 5-ГМФ при концентраціях 1,97, 3,94, 5,91, 7,88 і 9,85 мг/л.

Як свідчать дані табл. 5.4 і 5.5, співвідношення оптичних густин при двох максимумах ($A_{284}:A_{228}$) були в діапазоні від 5,04 до 5,65 [273], що частково узгоджується з експериментальними даними (5,7), визначеними Kjellstrand і співавт. [299].

Для оцінки прецизійності й правильності аналітичної методики було використано такі значення молярного показника поглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 283–284 нм:

- 1) $16830 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ [354];
- 2) $17000 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ [298, 299];
- 3) $22700 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ [412];

4) визначене експериментальне значення в цьому аналітичному дослідженні.

Таблиця 5.4 – Спектральні характеристики 5-ГМФ (1 серпня 2016 р.)

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

Таблиця 5.5 – Спектральні характеристики 5-ГМФ (10 грудня 2016 р.)

Концент- рація 5- ГМФ, мг/л	Довжина хвилі в максимумі поглинання, λ_{\max} , нм	Оптична густина в максимумі поглинання (A)	Співвідно- шення в максимумах поглинання $A_{\lambda_1}:A_{\lambda_2}$	Знайдені величини ϵ за довжини хвилі		Знайдено/введено при молярному показнику поглинання, %		
				λ_2 229 нм	λ_1 284 нм	16830	17000	22700
1,99	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=230,2$	0,258 0,049	5,27	3103	16336	97,06	96,09	71,96
3,98	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,5$	0,507 0,096	5,28	3039	16051	95,37	94,42	70,71
5,97	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,5$	0,774 0,147	5,27	3103	16336	97,06	96,09	71,96
7,96	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,5$	1,014 0,190	5,34	3008	16051	95,37	94,42	70,71
9,95	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,5$	1,264 0,238	5,31	3027	16006	95,11	94,16	70,51
Середнє \pm SD	$\lambda_1=284,0\pm 0,0$ $\lambda_2=229,7\pm 0,3$	—	$5,29 \pm 0,03$	3076 ± 56	16156 ± 165	$95,99 \pm$ 0,98	$95,04 \pm$ 0,97	$71,17 \pm$ 0,73
Середнє \pm RSD	—	—	—	$(3076 \pm 1,82) \%$	$(16156 \pm 1,02) \%$	$(95,99 \pm 1,02) \%$	$(95,04 \pm 1,02) \%$	$(71,17 \pm 1,03) \%$
Середнє двох експериментів \pm SD	$\lambda_1=284,0\pm 0,2$ $\lambda_2=229,4\pm 0,5$	—	$5,37 \pm 0,11$	3007 ± 98	16070 ± 122	$(95,48$ $\pm 0,72) \%$	$(94,53 \pm 0,72) \%$	$(70,81 \pm 0,51) \%$

Лише дві з доступних публікацій тих самих авторів подають молярний показник поглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 228 нм, який дорівнює $3000 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ [298, 299]. Тому ще одним із завдань цього дослідження було експериментально визначити молярний показник (ϵ) поглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 228–230 нм за такою формулою:

$$\epsilon = A \times M.m \times 10^3 / (C \times b)$$

де A – оптична густина розчину за довжини хвилі 228–230 нм,

$M.m$ – молярна маса 5-ГМФ (126 г/моль),

C – концентрація розчинів 5-ГМФ, мг/л,

ϵ – молярний показник поглинання за довжини хвилі 228–230 нм;

b – довжина оптичного шляху, см.

На основі проведених досліджень визначено молярний коефіцієнт поглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 229 нм, який становив $3007 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ [273], що відповідає даним Р. Кьеллстранд і співавт. [273, 298, 299]. На рис. 5.3 і 5.4 показано залежність оптичної густини розчинів від концентрації 5-ГМФ.

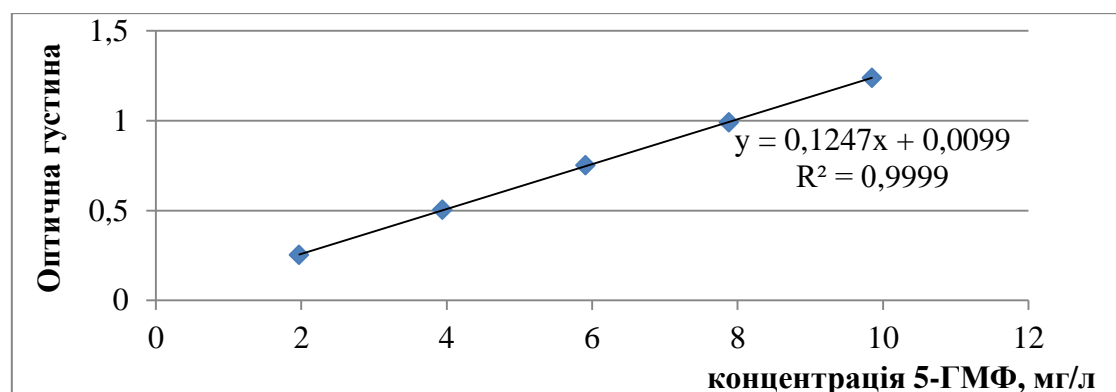


Рисунок 5.3 – Залежність оптичної густини розчинів від концентрації 5-ГМФ (перше дослідження).

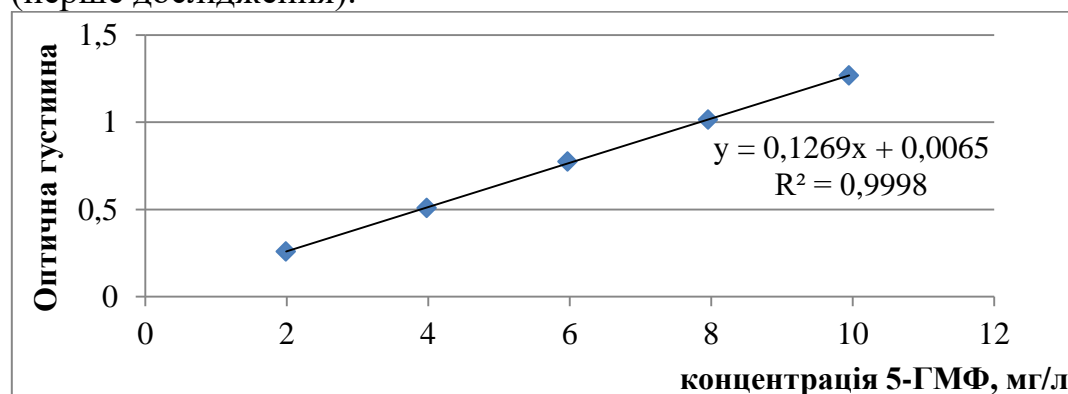


Рисунок 5.4 – Залежність оптичної густини розчинів від концентрації 5-ГМФ (друге дослідження).

Визначено, що оптична густина розчинів 5-ГМФ за довжини хвилі 284 нм підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера з дуже високим коефіцієнтом кореляції ($r=0,9999$ і $r=0,9998$ для першої та другої серій експериментів) у діапазоні концентрацій від 1,97 мг/л до 9,85 мг/л [263, 264, 273]. SD для вільного члена й кутового коефіцієнта для розрахованої регресійної прямої, а також залишкові стандартні відхилення наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Стандартні відхилення для показників регресійних прямих

Регресійна пряма	SD для вільного члена	SD для кутового коефіцієнта	Залишкове стандартне відхилення (S_0)
1 експеримент	0,00390	0,00059	0,00370
2 експеримент	0,00694	0,00105	0,00662

МВ і МКВ було розраховано з величин SD вільного члена й кутового коефіцієнта розрахованої регресійної прямої за формулами 2.26 і 2.27 [86]. У першому й другому експериментах ці значення були такими: МВ=0,10 мг/л і МКВ=0,30 мг/л та МВ=0,18 мг/л і МКВ=0,53 мг/л відповідно. Отримані значення МВ і МКВ значно нижчі, ніж діапазон концентрацій, що є наслідком дуже доброї лінійності розробленої аналітичної процедури. Однак оцінити практичну значимість цих величин можливо лише одночасно з валідацією аналітичної методики визначення 5-ГМФ у реальному ЛЗ чи харчовому продукті з урахуванням складу продукту для підтвердження специфічності аналітичної методики для конкретного продукту [269, 273].

Унаслідок проведених досліджень було вивчено структуру спектра 5-ГМФ в ультрафіолетовій ділянці, визначено спектральні характеристики 5-ГМФ, значення молярних коефіцієнтів поглинання в максимумах поглинання ($3007 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 229 нм і $16070 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 284 нм), залежність оптичної густини розчину від концентрації 5-ГМФ, а також валідаційні характеристики методики кількісного визначення 5-ГМФ спектрофотометричним методом (табл. 5.4–5.6).

Апробація фармакопейної методики кількісного визначення 5-ГМФ методом Вінклера. Метою апробації методики було порівняння результатів кількісного визначення 5-ГМФ у тих самих ПДР двома методиками (методом Уайта і методом Вінклера).

Кількісне визначення 5-ГМФ у ПДР методом Уайта визначали за допомогою запропонованої формули:

$$C_1 = \frac{A \times 126 \times 1000}{16830}$$

де 126 – молярна маса 5-ГМФ, г/моль;

16830 – молярний показник світлопоглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 284 нм,

A – оптична густина розчину за довжини хвилі 284 нм,

C₁ – знайдена концентрація 5-ГМФ, мг/л.

Кількісне значення 5-ГМФ для методу Вінклера визначали методом зовнішнього стандарту й розраховували за формулою:

$$C_2 = \frac{A_1 \times C_{st}}{A_2}$$

де A₁ – оптична густина реакційної суміші з препаратом за довжини хвилі 550 нм,

A₂ – оптична густина реакційної суміші з 5-ГМФ у концентрації приблизно 10 мг/л за довжини хвилі 550 нм,

C₂ – знайдена концентрація 5-ГМФ у препараті, у мг/л,

C_{st} – концентрація 5-ГМФ у зовнішньому стандарті (приблизно 10 мг/л) [260].

Знайдені концентрації 5-ГМФ у ПДР за методами Вінклера й Уайта подано в табл. 5.7 і 5.8 (лабораторні серії 20415 і 21116). Отримані результати (табл. 5.7 і 5.8) свідчать про те, що повторюваність результатів кількісного визначення 5-ГМФ методом Вінклера не є задовільною, оскільки RSD може досягати навіть 60 %, що може пов'язуватися насамперед із дуже малими значеннями оптичної густини реакційної суміші з препаратом. Ці результати, певною мірою, узгоджуються з результатами кількісного визначення 5-ГМФ в меді: вміст 5-ГМФ у зразках меду менше 1,0 мг/кг неможливо було достовірно визначити, використовуючи колориметричний метод Вінклера [262]. M. Zappalá і співавт. (2005) також заявляють про низьку точність методу Вінклера [409]. Для цих же розчинів наведено

Таблиця 5.7 – Знайдені концентрації 5-ГМФ у ПДР за методом Вінклера й методом Уайта (лабораторна серія 20415)

рН	Метод Вінклера				Метод Уайта			
	1 вимір	2 вимір	3-4 виміри	$\bar{X} \pm SD$ $\bar{X} \pm RSD$	1 вимір	2 вимір	3 вимір	$\bar{X} \pm SD$ $\bar{X} \pm RSD$
5,42	$C_2 = \frac{0,027 \times 9,85}{0,176}$ = 1,51	$C_2 = \frac{0,027 \times 9,85}{0,184}$ = 1,45	$C_2 = \frac{0,026 \times 9,85}{0,128}$ = 2,00	1,65 мг/л \pm 0,30 мг/л 1,65 мг/л \pm 18,2 %	2,42	2,44	2,38	2,41 мг/л \pm 0,03 мг/л 2,41 мг/л \pm 1,24 %
5,72	$C_2 = \frac{0,024 \times 9,85}{0,149}$ = 1,59	$C_2 = \frac{0,048 \times 9,85}{0,155}$ = 3,05	$C_2 = \frac{0,031 \times 9,85}{0,162}$ = 1,88	2,17 мг/л \pm 0,77 мг/л 2,17 мг/л \pm 35,5 %	2,61	2,58	2,58	2,59 мг/л \pm 0,02 мг/л 2,59 мг/л \pm 0,77 %
6,44	$C_2 = \frac{0,018 \times 9,85}{0,156}$ = 1,14	$C_2 = \frac{0,061 \times 9,85}{0,156}$ = 3,85	$C_2 = \frac{0,026 \times 9,85}{0,156}$ = 1,64 $C_2 = \frac{0,024 \times 9,85}{0,156}$ = 1,52	3,05 мг/л \pm 0,01 мг/л 3,05 мг/л \pm 60,3 %	3,06	3,04	3,05	3,05 мг/л \pm 0,01 мг/л 3,05 мг/л \pm 0,33 %

Таблиця 5.8 – Порівняння середніх значень кількісного вмісту 5-ГМФ двома методами в серії 21116

Серія, рН	Середня концентрація, мг/л	
	за методом Уайта	за методом Вінклера
21116, рН 5,14	2,08	0,70
21116, рН 5,4	2,04	0,41
21116, рН 5,59	2,10	0,41

результати кількісного визначення 5-ГМФ методом Уайта. Результати кількісного визначення 5-ГМФ за методикою методу Уайта дають дуже низькі значення RSD, причому вимірювання проводили в різні дні. Крім того, згідно з ідентичною методикою кількісного визначення 5-ГМФ методом Вінклера у зразках вина [220], регресійну пряму 5-ГМФ будували на основі його розчинів у концентрації 5 мг/л, 10 мг/л, 20 мг/л, 30 мг/л і 40 мг/л. Як підсумок, за концентрації 5-ГМФ до 5 мг/л у розчині, його кількісне визначення було поза межою визначення мінімальної концентрації 5-ГМФ регресійної прямої.

У табл. Ф.1–Ф.4 подані результати визначення оптичної густини утвореного комплексу 5-ГМФ з *p*-толуїдином і барбітуровою кислотою у ПВХ контейнерах за довжини хвилі 550 нм. Отримані результати показують, що час утворення комплексу червоного забарвлення з максимальною оптичною густиною у проміжку від 2 хв до 3 хв недостатній [260, 262]. За даними джерела [220], час утворення комплексу був у межах від 2 до 5 хв.

Спектр комплексу *p*-толуїдину й барбітурової кислоти з 5-ГМФ подано на рис. Ф.1 і Ф.2. Дані спектрів свідчать про те, що довжина хвилі 550 нм справджується лише для чистих розчинів 5-ГМФ.

На підставі проведених власних досліджень можна стверджувати, що методика кількісного визначення 5-ГМФ у розчинах для ПД методом Вінклера є мало чутливою через низький регламентований вміст 5-ГМФ у ПДР. Крім цього наявний канцерогенний реактив *p*-толуїдин. Тому, на нашу думку, ця методика не придатна ні на етапі фармацевтичної розробки, ні під час рутинних досліджень розчинів для ПД у серійному виробництві.

5.3 Розробка методик кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом

Хлорид-йони, які є компонентом натрію хлориду, становлять близько 97 % від суми усіх хлоридів у ПДР: кальцію хлориду, магнію хлориду й натрію хлориду ($92:95 \times 100 \% \sim 97 \%$). Після визначення кількісного вмісту хлорид-йонів, суми магнію і кальцію, а також внеску хлористоводневої кислоти можна розрахувати

кількісний вміст натрію хлориду, як основного компонента ПДР, на стадії приготування розчину й у ГЛЗ [59, 73, 74].

Визначення кількісного вмісту хлоридів проводили так, щоб вивчити вплив хлористоводневої кислоти на загальний вміст хлоридів, перевірити, як реалізуються методики після стерилізації з огляду на те, що значення рН розчинів зменшуються й утворюються ПДГ, і експериментально підтвердити відсутність впливу тарозакупорювальних засобів на вміст хлоридів.

Одним із завдань під час розробки методики кількісного визначення хлорид-йонів були: підбір об'єму розчину для аналізу, розрахунок об'єму індикатора, потрібного для чіткої зміни забарвлення в точці кінця титрування, оцінка придатності методики для рутинного аналізу ГЛЗ і напівпродуктів, а також її потенційної валідації [59, 70].

На початковій стадії розробки порівнювали дві методики прямого аргентометричного методу з візуальною фіксацією точки кінця титрування. Ці методики відрізнялися об'ємом проби для титрування, а саме 5 мл і 10 мл ПДР.

Під час кількісного визначення хлоридів калію хромат із йонами срібла утворює осад срібла хромату оранжевого забарвлення в точці кінця титрування [59]. Концентрація йонів срібла в точці еквівалентності становить: $[Ag^+] = 1,1 \times 10^{-5}$ моль·дм⁻³, оскільки добуток розчинності срібла хлориду (DP_{AgCl}) дорівнює $1,2 \times 10^{-10}$ моль²·дм⁻⁶. Концентрацію хромат-йонів для осадження йонів срібла зазначеної концентрації можна знайти за таким співвідношенням:

$$[Ag^+]^2 \times [CrO_4^{2-}] = 2,4 \times 10^{-12} \text{ моль}^3 \times \text{дм}^{-9};$$

$$(1,1 \times 10^{-5})^2 \times [CrO_4^{2-}] = 2,4 \times 10^{-12} \text{ моль}^3 \times \text{дм}^{-9};$$

$$\text{звідси } [CrO_4^{2-}] = 2,1 \times 10^{-2} \text{ моль} \times \text{дм}^{-3} \text{ [59].}$$

Якщо знати концентрацію хромат-йонів, то можна обчислити об'єм індикатора, який треба додати до розчину для титрування. Нижче подані обчислення для визначення об'єму індикатора:

$$2,1 \times 10^{-2} \text{ моль } [CrO_4^{2-}] \text{ у } 1000 \text{ мл розчину, тоді } X \text{ моль } [CrO_4^{2-}] - 10 \text{ мл;}$$

$$\text{Звідси } X(CrO_4^{2-}) = 10 \times 2,1 \times 10^{-2} : 1000 = 2,1 \times 10^{-4} \text{ моль.}$$

$$0,25 \text{ моль } [CrO_4^{2-}] \text{ у } 1000 \text{ мл розчину;}$$

$2,1 \times 10^{-4}$ моль $[\text{CrO}_4^{2-}]$ у V мл розчину індикатора.

Отже, $V = 2,1 \times 10^{-4} \times 1000 : 0,25 = 0,8$ мл [59].

Як підсумок, для концентрації хромат-йонів $2,1 \times 10^{-2}$ моль·дм⁻³ у 5 мл або 10 мл розчину потрібно додати в пробу 0,4 мл або 0,8 мл 5 % розчину хромату калію ($\approx 0,25$ моль/л) перед її титруванням [59]. Збільшенням об'єму реакційної суміші через додавання розчину індикатора ми нехтували.

В основі кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом лежать реакції осадження хлоридів і взаємодії срібра нітрату з індикатором в точці кінця титрування з утворенням оранжевого забарвлення:



Склад розчинів, використаних для визначення кількісного вмісту хлорид-йонів, наведено в табл. 4.1.

Для визначення кількісного вмісту хлоридів для титрування використовували 5 мл серії 10112 і 10 мл серії 20415 [59]. Взаємозв'язок між значенням рН розчину, об'ємом доданого 1 М розчину кислоти хлористоводневої і концентрацією хлорид-йонів для досліджуваних розчинів, які вміщують 2,5 % глюкози моногідрату, наведено в табл. 5.9 [59].

За допомогою теоретичних розрахунків було з'ясовано, що додавання 0,2–1,6 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти як стабілізатора до розчину з номінальним вмістом хлорид-йонів 100 ммоль/л і 103,5 ммоль/л спричиняє зростання концентрації хлорид-йонів на величину від 0,2 ммоль до 1,6 ммоль або на 0,2–1,6 %. Експериментальні дані підтвердили, що різниця вмісту хлорид-йонів при інших значеннях рН і рН 6,4 практично у всіх випадках була в межах повної невизначеності аналізу ($\max \Delta_{As} = 1,6 \%$) [59, 67].

Проте експериментальні дані показали порушення залежності між доданим об'ємом хлористоводневої кислоти й визначеною концентрацією хлорид-йонів, а також про більшу різницю в концентрації хлорид-йонів порівняно з серією 20415, що, на нашу думку, пояснюється більшою похибкою, спричиненою меншим об'ємом розчину для аналізу (5 мл). Тому для експериментальних досліджень було обрано об'єм розчину для титрування 10 мл [59].

Таблиця 5.9 – Порівняльна оцінка результатів кількісного вмісту хлоридів для лабораторних серій 10112 і 20415

Серія 10112				Серія 20415				
рН		Об'єм 1 М розчину НСІ на 1 л розчину	Концентрація хлоридів після стерилізації, ммоль/л	рН		Об'єм 1 М розчину НСІ на 1 л розчину	Концентрація хлоридів, ммоль/л	
до стерилізації	після стерилізації, Δ рН ¹			до стерилізації	після стерилізації, Δ рН		до стерилізації	після стерилізації
6,48	5,99; 0,49	0	102,1	6,44	5,72; 0,72	0	98,99	99,24
6,28	6,02; 0,26	0,20	103,2	-				
6,17	5,86; 0,31	0,40	103,8	6,05	5,65; 0,40	0,20	99,29	99,19
5,74	5,66; 0,08	0,60	103,2	5,72	5,57; 0,15	0,49	99,59	99,49
5,35	5,33; 0,02	1,20	103,5	5,42	5,39; 0,03	1,00	100,29	99,79
				5,21	5,21; 0	1,60	100,64	100,54
Різниця, Δ^2		1,2 мл	1,1–1,7 ммоль/л (1,1–1,7 %)			1,6 мл	0,3–1,65 ммоль/л (0,3– 1,65%)	–0,05– 1,3 ммоль/л (0,05– 1,3%)

Примітки. 1. Δ рН – різниця рН до і після стерилізації. 2. Під різницею розуміють значення, яке отримують відніманням вмісту хлоридів при рН 6,44–6,48 від вмісту хлорид-йонів при інших значеннях рН розчинів.

Як свідчать експериментальні дані, додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти істотно впливає на рН розчину й незначно впливає на вміст хлорид-йонів при значенні рН 5,4 і вище, оскільки збільшення вмісту хлорид-йонів є в межах повної невизначеності аналізу (1,6 %) [74].

При кожному значенні рН розчину до стерилізації спостерігали незначну різницю між вмістом хлорид-йонів до і після стерилізації, а також незначну різницю в кількості хлорид-йонів під час їх визначення за допомогою двох методик. Такі відмінності вважають незначущими згідно з принципом незначущості (форм. 2.4), тому що виконується умова: $\Delta \leq 0,32 \times \Delta_{As} \leq 0,32 \times 1,6 \% \leq 0,51 \%$, де 1,6 % – повна невизначеність аналізу ($\max \Delta_{As}$) у відсотках, яку при вмісті компонента в межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту розраховують таким способом:

$$\max \Delta_{As} \leq (105 \% - 95 \%) : 2 \times 0,32 \leq 1,6 \% [59, 74, 86].$$

Розроблені методики прямого аргентометричного титрування (метод Мора і потенціометричне визначення точки кінця титрування) апробували на декількох лабораторних серіях ПДР різного складу. Результати аналітичних досліджень визначення кількісного вмісту хлоридів у лабораторних серіях наведено в табл. 5.10–5.11 [67, 70, 74].

Таблиця 5.10 – Порівняльна оцінка результатів кількісного вмісту хлоридів для лабораторних серій 10413, 20413, 30513 і 40513

рН до і після стерилізації ¹	Об'єм 1 М розчину НСІ на 1 л розчину	$\Delta_{\text{теор}}^2$, %	Вміст хлоридів, %, від заявленого вмісту, після стерилізації	рН до і після стерилізації ³	Об'єм 1 М розчину НСІ на 1 л розчину	$\Delta_{\text{теор}}^2$, %	Вміст хлоридів, %, від заявленого вмісту, до стерилізації
1	2	3	4	5	6	7	8
Серія							
10413				20413			
5,23/ 5,23	1,55	1,63	102,54 %; $\Delta_1=102,54-100,23=$ $=2,31$ % $\Delta_2=2,31-1,63=$ $=0,68$ % $0,51\% \leq 0,68\% \leq$ $\leq 1,6$ %	5,24/ 5,24	1,65	1,74	н/пр ¹
5,42/ 5,44	1,00	1,11	101,77 %; $\Delta_1=101,77-100,23=$ $=1,54$ % $\Delta_2=1,54-1,11=$ $=0,43$ % $0,43\% \leq 0,51$ %	5,42/ 5,30	1,05	1,11	98,53 %; $\Delta_1=98,53-97,89=$ $=0,64$ % $\Delta_2=1,11-0,64=$ $=0,47$ % $0,47\% \leq 0,51$ %
5,70/ 5,73	0,45	0,47	101,28 %; $\Delta_1=101,28-100,23=$ $=1,05$ % $\Delta_2=1,05-0,47=$ $=0,58$ % $0,51\% \leq 0,58\% \leq 1,6$ %	5,73/ 5,43	0,48	0,51	98,32 %; $\Delta_1=98,32-97,89=$ $=0,43$ % $\Delta_2=0,51-0,43=$ $=0,08$ % $0,08\% \leq 0,51$ %
6,21/ 6,20	0,13	0,14	100,69 %; $\Delta_1=100,69-100,23=$ $=0,46$ % $\Delta_2=0,46-0,14=$ $=0,32$ % $0,32\% \leq 0,51$ %	6,12/ 5,50	0,13	0,14	н/пр.
6,52/ 6,38	0	0	100,23 %	6,54/ 5,48	0	0	97,89 %
30513				40513			
5,20/ 5,17	1,85	1,95	102,33 % $\Delta_1=102,33-100,50=$ $=1,83$ % $\Delta_2=1,95-1,83=$ $=0,12$ % $0,12\% \leq 0,51$ %	5,20/ 5,15	1,85	1,95	100,87 $\Delta_1=100,87-98,74=$ $=2,13$ % $\Delta_2=2,13-1,95=$ $=0,18$ % $0,18\% \leq 0,51$ %

Кінець таблиці 5.10

1	2	3	4	5	6	7	8
5,40/ 5,35	1,10	1,16	101,82 % $\Delta_1=101,82-100,50=$ $= 1,32 \%$ $\Delta_2=1,32-1,16=$ $=0,16 \%$ $0,16 \% \leq 0,51 \%$	5,43/ 5,25	1,10	1,16	100,34 % $\Delta_1=100,34-98,74=$ $= 1,60 \%$ $\Delta_2=1,60-1,16=$ $=0,44 \%$ $0,44 \% \leq 0,51 \%$
5,72/ 5,50	0,45	0,47	101,55 %; $\Delta_1=101,55-100,50 =$ $= 1,05 \%$ $\Delta_2=1,05-0,47=$ $=0,58 \%$ $0,51\% \leq 0,58\% \leq 1,6 \%$	5,68/ 5,31	0,56	0,59	100,07 % $\Delta_1=100,07-98,74 =$ $= 1,33 \%$ $\Delta_2=1,33-0,59=$ $= 0,74 \%$ $0,51 \leq 0,74 \leq 1,6\%$
6,21/ 5,57	0,15	0,16	100,86 %; $\Delta_1=100,86-100,50=$ $= 0,36 \%$ $\Delta_2=0,36-0,16=$ $=0,20 \%$ $0,20 \% \leq 0,51\%$	6,20/ 5,36	0,15	0,16	99,27 % $\Delta_1=99,27-98,74=$ $=0,53 \%$ $\Delta_2=0,53-0,16=$ $=0,37 \%$ $0,37 \% \leq 0,51 \%$
6,64/ 5,63	0	0	100,50 %	6,64/ 5,31	0	0	98,74 %

¹н/пр – аналітичні дослідження не проводили; ² $\Delta_{\text{теор}}$ – теоретично розраховане збільшення вмісту хлоридів (%) порівняно з розчином без стабілізації до стерилізації.

Таблиця 5.11 – Порівняльна оцінка результатів кількісного вмісту хлоридів для лабораторних серій 10415, 20415, 30415

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

Кінець таблиці 5.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5,73/ 5,67	0,48	0,48	–	99,99	–	99,72	100,02	0,3
			$\Delta_3=100,02-99,99=0,03 \% \leq 0,51 \%$ $\Delta_1=99,99-99,22=0,77 \%$, $\Delta_2=0,77-0,48=0,29 \leq 0,51 \%$, $0,29 \% \leq 0,51 \%$					
			$\Delta_1=99,72-99,09=0,63 \%$, $\Delta_2=0,63-0,48=0,15 \%$, $0,15 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1=100,02-99,58=0,44 \%$, $\Delta_2=0,48-0,44=0,04 \%$, $0,04 \% \leq 0,51 \%$					
6,44/ 6,27	0	0	98,89	99,22	0,33	99,09	99,58	0,49
			$\Delta_3=99,09-98,89=0,20 \%$, $0,20 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3=99,58-99,22=0,36 \%$, $0,36 \% \leq 0,51 \%$					
серія 20415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л, глюкози моногідрату 2,5 %								
5,21/ 5,21	1,60	1,6	100,64	–	–	100,54	–	
			$\Delta_3=100,64-100,54=0,10 \%$, $0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=100,64-98,99=1,65 \%$; $\Delta_2=1,65-1,60=0,05 \%$, $0,05 \% \leq 0,51 \%$					
5,42/ 5,39	1,00	1,0	100,29	–	–	99,79	99,52	0,27
			$\Delta_3=100,29-99,79=0,5 \%$, $0,50 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=100,29-98,99=1,30 \%$; $\Delta_2=1,30-1,00=0,30 \%$, $0,30 \% \leq 0,51 \%$					
5,72/ 5,57	0,49	0,49	99,59	–	–	99,49	100,00	0,51
			$\Delta_3=99,59-99,49=0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=99,59-98,99=0,60 \%$; $\Delta_2=0,60-0,49=0,11 \%$, $0,11 \% \leq 0,51 \%$					
6,05/ 5,65	0,20	0,2	99,29	–	–	99,19	–	
			$\Delta_3=99,29-99,19=0,10 \%$, $0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=99,29-98,99=0,30 \%$; $\Delta_2=0,30-0,20=0,20 \%$, $0,20 \% \leq 0,51 \%$					
6,44/ 5,72	0	0	98,99	–	–	99,24	–	–
			$\Delta_3=99,24-98,99=0,25 \% \leq 0,51 \%$					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
серія 30415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л, глюкози моногідрату 4,25 %								
5,20/ 5,17	1,60	1,60	98,79	99,16	0,37	98,89	99,15	0,26
			$\Delta_3=98,89-98,79=0,1 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3=99,16-99,15=0,01 \% \leq 0,51 \%$ $\Delta_1=98,79-97,10=1,69 \%$, $\Delta_2=1,69-1,60=0,09 \%$, $0,09 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1=99,16-97,39=1,77 \%$, $\Delta_2=1,77-1,60=0,17 \%$, $0,17 \% \leq 0,51 \%$					
			$\Delta_1=98,89-97,20=1,69 \%$, $\Delta_2=1,69-1,60=0,09 \%$, $0,09 \% \leq 0,51 \%$ $\Delta_1=99,15-97,55=1,60 \%$, $\Delta_2=1,60-1,60=0 \%$ $0 \% \leq 0,51 \%$					
5,41/ 5,47	1,00	1,00	–	–	–	–	98,54	–
			$\Delta_1=98,54-97,55=0,99 \%$, $\Delta_2=1,0-0,99=0,01 \%$, $0,01 \% \leq 0,51 \%$					
5,73/ 5,67	0,49	0,49	98,20	98,48	0,28	97,80	98,31	0,51
			$\Delta_3=98,20-97,80=0,40 \%$, $0,40 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3=98,48-98,31=0,17 \%$, $0,17 \% \leq 0,51 \%$					
			$\Delta_1=98,20-97,10=1,10 \%$, $\Delta_2=1,10-0,49=0,61 \%$, $0,51 \% \leq 0,61 \% \leq 1,6 \%$, $\Delta_1=98,48-97,39=1,09 \%$, $\Delta_1=97,80-97,20=0,60 \%$, $\Delta_2=0,60-0,49=0,11 \%$, $0,11 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1=98,31-97,55=0,76 \%$,					

Кінець таблиці 5.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
			$\Delta_2=1,09-0,49=0,60 \%$, $0,51 \% \leq 0,60 \% \leq 1,6 \%$			$\Delta_2=0,76-0,49=0,27 \%$, $0,27 \% \leq 0,51 \%$		
6,48/ 6,15	0	0	97,10	97,39	0,29	97,20	97,55	0,35
			$\Delta_3=97,20-97,10=0,10 \%$, $0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3=97,55-97,39=0,16 \%$, $0,16 \% \leq 0,51 \%$					
20518*, номінальний вміст хлоридів 95 ммоль/л, глюкози моногідрату 2,5 %								
5,79/ 5,69	0,33	0,35	–			101,68 %		
5,65/ 5,59	0,50	0,53	–			101,89 %		
			–			$\Delta_1=101,89 \%-101,68 \%=0,21 \%$ $\Delta_2=0,21-0,18=0,03 \%$, $0,03 \% \leq 0,51 \%$		
5,44/ 5,46	0,77	0,81	–			102,53 %		
			–			$\Delta_1=102,53 \%-101,68 \%=0,85 \%$ $\Delta_2=0,85-0,46=0,39 \%$, $0,39 \% \leq 0,51 \%$		

* - як розчин з вихідним значенням прийнято розчин зі значенням рН до стерилізації 5,79

Криві паралельних вимірювань потенціометричного визначення хлорид-йонів лабораторної серії 10415 (рН 5,73 до стерилізації) наведено в додатку Х.

У процесі кількісного визначення концентрації хлоридів у досліджуваних ПДР прямим аргентометричним методом було виявлено такі закономірності [67, 74]:

1) додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти до 1 л розчину впливає на рН розчину й кількісний вміст хлорид-йонів у ПДР;

2) різниця між експериментально визначеним вмістом хлоридів при коректованому значенні рН і вихідному значенні рН (від 6,4 до 6,6) розчину за однакових умов виконання методики (одна методика, розчини до стерилізації, розчини після стерилізації) (Δ_1) не перевищує величини критерію незначущості 0,51 % при діапазоні рН розчинів до стерилізації від 5,7 до 6,2 або критерію повної невизначеності аналізу 1,6 % при рН від 5,4 до 5,7; при значенні рН 5,2 ця величина перевищує 1,6 %.

3) відмінність між результатами титрування однієї і тієї ж проби різними методиками є незначущою ($\Delta_4 \leq 0,51 \%$) (див. табл. 5.10–5.11);

4) у частині серій величина Δ_2 (різниця між Δ_1 і теоретично розрахованим збільшенням хлоридів) є незначущою, тобто менша за 0,51 %; в іншій частині серій

ця величина є статистично значущою, проте не перевищує повної невизначеності аналізу ($\Delta_{As} \leq 1,6 \%$);

5) у всіх серіях величина Δ_3 є незначущою (від 0,01 % до 0,4 %), що свідчить про те, що кількісний вміст хлоридів не змінюється після стерилізації розчинів (див. табл. 5.5-5.6), тобто зменшення величини рН розчину після стерилізації не впливає на виконання методики.

Як підсумок, розроблені методики аргентометричного визначення хлорид-йонів дають змогу оцінити кількісний вміст хлоридів у лабораторних серіях із різним значенням рН до і після стерилізації, а також зростання вмісту хлоридів, зумовлене додаванням стабілізатора (1 М розчину хлористоводневої кислоти), щоб гарантувати оптимальне значення рН ПДР до стерилізації.

5.4 Валідація методики кількісного визначення хлоридів із візуальною фіксацією точки кінця титрування

Визначення кількісного вмісту хлоридів до і після стерилізації стали основою для валідації альтернативної методики кількісного визначення хлорид-йонів у ПДР методом Мора. Завданням валідації методики кількісного визначення суми хлоридів було підтвердити можливість її використання для визначення суми хлоридів за наявності хлористоводневої кислоти як стабілізатора на стадії приготування розчину і в ГЛЗ, а також визначити внесок хлористоводневої кислоти в суму хлоридів при різних значеннях рН.

Для валідації методики використовували такі бюретки: об'єм 25 мл, ціна поділки 0,05 мл; об'єм бюретки 10 мл, ціна поділки 0,02 мл.

Підготовка основних і модельних розчинів. Модельні розчини готували для такого складу ПДР: йонів натрію 92 ммоль/л, йонів кальцію 1,25 ммоль/л, йонів магнію 0,25 ммоль/л, лактат-йонів 40 ммоль/л, хлорид-йонів 95 ммоль/л, моногідрату глюкози 42,5 г/л.

Склад основних розчинів для валідаційних досліджень аналітичної методики наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12 – Склад основних розчинів для валідаційних досліджень

№	Сполука, кваліфікація	Основні розчини			
		I	II	III	IV
1	NaCl, аналітична	5,3805 г	–	0,5380 г	–
2	CaCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна	0,275 г	–	–	–
	CaCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна, 5,58 % розчин	–	–	0,5 мл	–
3	MgCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна	0,0512 г	–	–	–
	MgCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна, 1,02 % розчин	–	–	0,5 мл	–
4	Натрію лактат, 60 % розчин, фармакопейна	7,4645 г	–	0,7467 г	0,7467 г
5	Глюкози моногідрат, фармакопейна	–	42,5 г	4,25 г	4,25 г
6	1 М розчин хлористоводневої кислоти, аналітична	–	1,60 мл	160 мкл	–
7	Вода очищена	до 100 мл	до 1000 мл	до 100 мл	

Перший і другий основні розчини виготовляли шляхом розчинення компонентів, зазначених у табл. 5.12, для отримання 100,0 мл і 1000,0 мл розчинів відповідно. 9 модельних розчинів виготовляли розведенням 8,0, 8,5, 9,0, 9,6, 10,0, 10,6, 11,0, 11,6 і 12,0 мл основного розчину I основним розчином II до 100 мл відповідно, що дозволило отримати розчин зі складом №5 табл. 3.6 і розчини з відхиленнями вмісту хлоридів в діапазоі від –20 % до +20 % від заявленого вмісту. Склад виготовлених ПДР, використаних для валідаційних досліджень розробленої аналітичної методики, наведено в табл. 5.13.

Таблиця 5.13 – Склад ПДР для валідаційних досліджень методики кількісного визначення хлорид-йонів

Номер зразка	Склад, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л	Пакувальні матеріали
	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ CH(OH)COO ⁻		
20413	132	1,25	0,25	95	40	42,5	Скло
30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	---
40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	---
21116	132	1,25	0,25	95	40	42,5	ПВХ

Специфічність методики. Специфічність методик титриметричного методу визначають шляхом титрування розчину плацебо (сума всіх компонентів ЛЗ без АФІ, які визначають певною методикою) і препарату [15, 86]. Проведено дослідження для підтвердження специфічності розробленої методики кількісного визначення суми хлоридів. З цією метою 10 мл розчинів II і IV титрували 0,1 М розчином нітрату срібла, використовуючи 0,8 мл 5 % розчину калію хромату як індикатора, до оранжево-жовтого кольору, постійно перемішуючи реакційні суміші.

Результати вивчення специфічності методики показали, що об'єм 0,1 М розчину нітрату срібла, використаного для титрування розчинів IV і II, був 0,02 і 0,18 мл відповідно. Для титрування застосовували мікробюретку. Витрачений об'єм 0,1 М розчину нітрату срібла під час титрування розчину IV був незначущий порівняно з об'ємом, витраченим на титрування модельного розчину із вмістом хлоридів 80 % від заявленого вмісту ($0,02 \text{ мл} : 8,37 \text{ мл} \times 100 \% = 0,24 \% ; 0,24 \% \leq 0,51 \%$). Проведені дослідження специфічності методики дозволяють дійти висновку, що глюкоза й натрію лактат не впливають на визначення кількісного вмісту хлоридів у ПДР, і розроблену аналітичну методику можна розглядати як специфічну. Однак, вплив хлористоводневої кислоти на загальний вміст хлоридів спостерігали, що є очевидним, оскільки срібла нітрат відтитровує всі хлориди, що є в розчині: натрію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид і хлористоводневу кислоту. Цей вплив є значущим, оскільки перевищує величину принципу незначущості 0,51 % ($0,18 \text{ мл} : 8,37 \text{ мл} \times 100 \% = 2,15 \% ; 0,51 \% \leq 2,15 \%$). Тому в дослідженнях лінійності, прецизійності й правильності цей об'єм (0,18 мл) віднімали від об'ємів 0,1 М розчину нітрату срібла, витрачених на титрування дев'яти модельних розчинів. Розроблена аналітична методика дозволяє визначити кількісний вміст хлоридів (1,8 ммоль/л), спричинених хлористоводневою кислотою у ПДР, з вмістом лактат-йонів 40 ммоль/л при граничному значенні рН розчину близько 5,0.

Лінійність і діапазон методики. Відповідно до ДФУ і рекомендацій керівництв ІСН лінійність оцінювали в діапазоні концентрацій від 80 % до 120 % від заявленого вмісту [86, 276, 375]. Тому було виготовлено 9 модельних розчинів з різними концентраціями хлорид-йонів (80 %, 85 %, 90 %, 96 %, 100 %, 106 %, 110

%, 116 % і 120 % від заявленого вмісту (95 ммоль/л). Регресійну пряму було побудовано в нормалізованих координатах: залежність визначеного вмісту від заявленої концентрації у відсотках (вісь Y) від концентрації модельних розчинів від заявленого вмісту хлоридів у відсотках (вісь X). Унаслідок проведених валідаційних досліджень було виявлено, що регресійна пряма була лінійною в діапазоні концентрацій від 76 ммоль/л до 114 ммоль/л або від 80 % до 120 % від заявленого вмісту хлорид-йонів (95 ммоль/л), як показано на рис. 5.5.

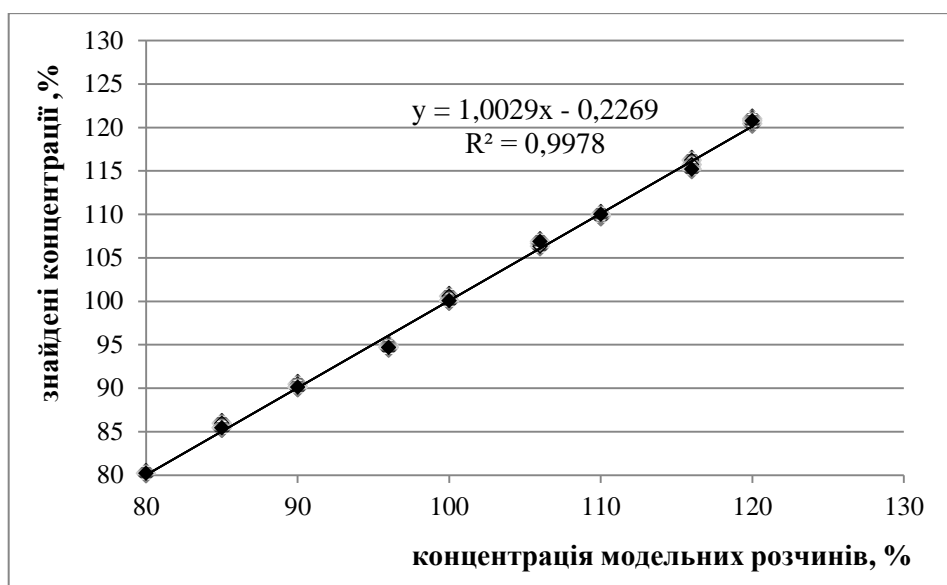


Рисунок 5.5 – Регресійна пряма під час вивчення лінійності методики в нормалізованих координатах

Концентрації, що досліджували під час вивчення лінійності, характеризували стандартним відхиленням s_y (%), яке розраховували за формулою 2.15, наведеною в розділі 2:

$$s_y(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Відповідно до вимог ДФУ [86], методики кількісного визначення валідують у діапазоні від 80 % до 120 % з кроком 5 % і s_y становить 13,69. У цьому дослідженні величина s_y становила 13,84 [86].

З урахуванням вимог до залишкового стандартного відхилення (s_0) й значення коефіцієнта кореляції r для розрахованої регресійної прямої останній повинен бути не меншим ніж розраховане значення 0,9982 (формула 2.16):

$$r_{\min} \geq \sqrt{1 - \frac{0,84^2}{13,84^2}} \geq 0,9982.$$

Вільний член ($a=0,2269$) залежності для розрахованої регресійної прямої ($y=1,0029 \times X - 0,2269$) був статистично незначущим, оскільки не перевищував гранично допустимого значення ($\max a=2,6$). Значення залишкового стандартного відхилення прямої ($s_0/b=0,6495$) відповідало вимозі ($\max s_0/b=0,84\%$). Коефіцієнт кореляції ($r=0,9989$) підтвердив лінійність розробленої аналітичної методики ($r_{\min}=0,9982$) у досліджуваному діапазоні концентрацій хлорид-йонів. Одночасно було розраховано середнє значення для величини «знайдено/введено» ($\bar{Z} \pm SD$), яке становило $100,07\% \pm 0,62\%$ за низьких значень RSD (від $0,128\%$ до $0,449\%$) для середнього вмісту хлоридів у кожному з дев'яти модельних розчинів. Однобічний довірчий інтервал Δ_Z був меншим ніж максимально прийнятне значення ($1,15\% \leq \max \Delta_Z$; $\max \Delta_Z=1,6\%$) [266, 272, 275].

Результати дослідження лінійності аналітичної методики наведено в табл. 5.14. Максимально прийнятне значення систематичної складової невизначеності досліджуваної методики розраховували за формулою:

$$\delta\% \leq \frac{\Delta_Z}{\sqrt{n}} = \frac{1,15}{\sqrt{9}} = 0,38\%.$$

Систематична складова невизначеності досліджуваної методики, яку оцінювали під час досліджень лінійності методики, була статистично незначущою ($\delta=0,07\%$), оскільки була меншою за максимально прийнятне значення $0,38\%$ [266, 272].

Отже, знайдені середні значення відношень «знайдено/введено» (\bar{Z}), однобічного довірчого інтервалу (Δ_Z) і систематичної складової невизначеності (δ) відповідали попередньо визначеним вимогам АЦП методики кількісного визначення хлоридів у ПДР.

Значення рН модельних і лабораторно-виготовлених розчинів були в діапазоні від $5,01$ до $5,10$ і від $5,25$ до $5,44$ відповідно, що задовільняло вимоги монографії Британської і Європейської фармакопей до показника рН ПДР ($5,0-6,5$) [266, 272].

Таблиця 5.14 – Результати вивчення лінійності методики кількісного визначення хлоридів

№	Концентрація хлоридів у модельному розчині (X), %	Фактичний вміст хлоридів, ммоль/л	Вміст від заявленої концентрації, (C : 95 • 100), %	Середній вміст від заявленої концентрації, $\bar{Y} \% \pm SD$	RSD, %	Z, % (Y : X • 100)
1	100	95	100	100	-	100
2	80	76,73	79,97	80,04 ± 0,121	0,151	100,05
3		76,93	80,18			
4		76,73	79,97			
5	85	82,45	85,93	85,58 ± 0,30	0,351	100,69
6		81,95	85,41			
7		81,95	85,41			
8	90	86,76	90,43	90,22 ± 0,185	0,205	100,24
9		86,46	90,11			
10		86,46	90,11			
11	96	90,67	94,87	94,73 ± 0,121	0,128	98,68
12		90,47	94,66			
13		90,97	94,66			
14	100	95,98	100,03	100,21 ± 0,306	0,305	100,21
15		96,49	100,56			
16		95,98	100,03			
17	106	102,31	106,62	106,59 ± 0,261	0,245	100,56
18		102,01	106,32			
19		102,51	106,84			
20	110	105,32	109,76	109,83 ± 0,121	0,110	99,85
21		105,32	109,76			
22		105,52	109,97			
23	116	111,53	116,23	115,71 ± 0,520	0,449	99,75
24		111,03	115,71			
25		110,53	115,19			
26	120	116,05	120,95	120,71 ± 0,262	0,217	100,59
27		115,55	120,43			
28		115,85	120,74			
29	Середнє RSD	–	–	–	0,240	–
30	$\bar{Z} \pm S_z$	–	–	–	–	100,07 ± 0,62 %

Як підсумок, розроблена аналітична методика для визначення кількісного вмісту хлоридів у напівпродукті і готовій продукції показала прийнятний рівень лінійності, прецизійності й правильності в досліджуваному діапазоні концентрацій (від 80 % до 120 % від заявленого вмісту) [272].

Внутрішньолабораторну прецизійність оцінювали за допомогою SD або RSD результатів шести титрувань ще одного модельного розчину з вмістом хлоридів 100 % від заявленого вмісту, виготовленого в інший час дещо іншим способом, але в тій самій лабораторії (Опольський університет, Польща). Для дослідження робастності аналітичної методики порівнювали два модельні розчини з номінальним вмістом хлоридів 100 % (модельний розчин 5 і розчин III). Фактично ці дослідження проводили для того, щоб одночасно оцінити і внутрішньолабораторну прецизійність розробленої альтернативної аналітичної методики. Розчин III було виготовлено через 4 місяці після досліджень лінійності в дещо модифікований спосіб порівняно з підготовкою дев'яти модельних розчинів для вивчення лінійності методики [272].

Результати досліджень, виконаних на розчині III, наведено в табл. 5.15.

Таблиця 5.15 – Результати вивчення внутрішньолабораторної прецизійності з елементами робастності

Титрування модельного розчину III з вмістом хлоридів 100 % від заявленого вмісту	Вміст хлоридів		Коректований вміст хлоридів*	
	ммоль/л	% від заявленого вмісту	ммоль/л	% від заявленого вмісту
1	96,69	101,78	94,89	99,98
2	96,44	101,52	94,64	99,72
3	96,19	101,25	94,39	99,45
4	96,69	101,78	94,89	99,98
5	96,69	101,78	94,89	99,98
6	96,44	101,52	94,64	99,72
Середнє значення	96,52	101,61	94,72	99,81
SD	0,20	0,22	0,20	0,22
RSD, %	0,21	0,21	0,21	0,22

* Коректований вміст хлоридів = вміст хлоридів – вміст хлоридів від HCl (1,8 ммоль/л)

Для аналізованого розчину III відхилення співвідношення «знайдено/введено» від 100 % не перевищувало $\max \Delta_{As}$ ($100 \% - 99,81 \% = 0,19 \%$, $0,19 \% \leq 1,6 \%$), тому результат вважали правильним. ICH Topic Q2 (R1) і ДФУ не регламентують максимально допустимих RSD для оцінки збіжності з використанням трьох або шести повторностей [86, 276]. Проте деякі дослідники визначили 2 % як RSD для оцінки збіжності результатів аналізу шести визначень [306, 320, 356] або 1 % для трьох визначень [307].

Величина RSD збіжності склала 0,22 %. Навіть більше, значення RSD для цього розчину й модельного розчину 5 (табл. 5.14 і 5.15) майже не відрізнялися (0,22 % проти 0,305 %), що вказує на робастність розробленої аналітичної методики, оскільки не було впливу способу виготовлення модельного розчину й дати аналізу [272].

Для вивчення відтворюваності методики кількісного визначення хлоридів у напівпродукті й готовій продукції титрування лабораторних серій ПДР проводили в різних лабораторіях у різні дні (Опольський університет (Польща) і НВА ЛНМУ імені Данила Галицького) з використанням різних реактивів. Середній вміст хлоридів і RSD результатів аналізу розраховували. Результати досліджень відтворюваності, виконаних на лабораторно-виготовлених розчинах у різних лабораторіях, наведено в табл. 5.16.

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення хлоридів, їхні значення й критерії прийнятності наведено в табл. 5.17.

Таблиця 5.16 – Дослідження відтворюваності аналітичної методики кількісного визначення хлорид-йонів

Номер лабораторної серії	Об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату	Вміст хлоридів (ммоль/л)	Середнє значення вмісту хлоридів (ммоль/л±SD)	Вміст хлоридів від заявленого вмісту (%)	Вміст хлоридів від заявленого вмісту (%) ± RSD	pH після стерилізації	
1	2	3	4	5	6	7	
30513	9,65	96,50	96,5 ± 0	101,58	101,58 ± 0	5,44	
	9,65	96,50		101,58			
	9,65	96,50		101,58			
	Через 4 міс						
	9,60	95,71	95,98 ± 0,25	100,75	101,03 ± 0,27		
9,63	96,01	101,07					
9,65	96,21	101,28					
					Δ = 0,55		
40513	9,50	95,0	94,33 ± 0,76	100,0	99,30 ± 0,80	5,25	
	9,35	93,5		98,42			
	9,45	94,5		99,47			
	Через 4 міс						
	9,40	93,72	94,22 ± 0,50	98,65	99,18 ± 0,53		
9,45	94,22	99,18					
9,50	94,72	99,70					
					Δ = 0,12		
20413	9,50	95,00	94,83 ± 0,25	100	99,82	5,35	
	9,50	95,00		100			
	9,45	94,50		99,47			
	Через 4 міс						
	9,43	94,02	93,99 ± 0,25	98,97	98,93 ± 0,27		
9,40	93,72	98,65					
9,45	94,22	99,18					
					Δ = 0,89		
21116	9,85	98,50	99,00 ± 0,50	103,68	104,21 ± 0,5	5,35	
	9,90	99,00		104,21			
	9,95	99,50		104,74			
	Через 4 міс						
	10,30	102,69	102,39 ± 0,26	108,09	107,85 ± 0,26		
10,25	102,19	107,59					
10,28	102,49	107,88					
					Δ=3,64		

Таблиця 5.17 – Валідаційні характеристики методики кількісного визначення хлоридів, їхні величини й критерії прийнятності

Характеристика	Величина	Вимога 1	Вимога 2 (критерій практичної незначущості)	Висновок
Кутовий коефіцієнт (b)	1,0029	–	–	–
Вільний член лінійної залежності (a)	0,2269	–	$ a = \frac{0,32 \cdot \Delta A_s(\%)}{1 - (X_{\min} \div 100)} \leq 2,6\% $ $ a = \frac{0,32 \cdot 1,6\%}{1 - (80 \div 100)} \leq 2,6\% $	відповідає вимозі
s_0	0,6495	–	–	–
s_0/b	0,65	$s_0/b \leq \Delta_{A_s}(\%) : t$ (95%, n-2) $1,6\% : 1,8946 \leq$ $\leq 0,84\%$	–	відповідає вимозі 1
Стандартне відхилення, s_Y	13,84	–	–	–
Коефіцієнт кореляції, r	$r = \sqrt{0,9978} =$ $= 0,99890$	$\geq 0,9982$	–	відповідає вимозі
Прецизійність, Δ_Z	$\Delta_Z = s_Z(\%) \times t$ (95 %, n-1), $0,62 \times 1,8595 = 1,15\%$	$\Delta_Z \leq \Delta_{A_s}, z \leq 1,6\%$, $1,15\% \leq 1,6\%$	–	відповідає вимозі
Правильність, $ \bar{Z} - 100 $	$\delta \leq \bar{Z} - 100\% $, $\delta \leq 100,07\% - 100\% =$ $= 0,07\%$	$\Delta_{\max} \leq \Delta_Z : \sqrt{n}$, $1,15\% : 3 = 0,38\%$, $0,07\% \leq 0,38\%$	$\Delta \leq \Delta_{A_s} \times 0,32\%$, $\delta \leq 1,6 \times 0,32\% \leq$ $\leq 0,51\%$	відповідає вимозі 1

5.5 Розробка методик кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію комплексонометричним методом і натрію хлориду розрахунковим методом

Одним із завдань наших досліджень було опрацювання методик швидкого визначення суми йонів кальцію та магнію. Визначення сумарного вмісту йонів кальцію і магнію, по-перше, дозволяє розрахувати концентрацію натрію хлориду. По-друге, після визначення кількісного вмісту йонів кальцію методом ААС можна розрахувати вміст йонів магнію або навпаки.

Результати комплексонометричного титрування і кількісного вмісту натрію хлориду розрахунковим методом наведено в табл. 5.18.

Таблиця 5.18 – Результати кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію і натрію хлориду

Номер лабораторної серії, рН до стерилізації	Об'єм розчину динатрію едетату, мл		Визначений вміст натрію хлориду/ номінальний вміст, ммоль/л	Відкоректований вміст натрію хлориду/ номінальний вміст, ммоль/л
	0,05 М	0,02 М		
30513, рН 5,20	6,16 ($K_{\text{п}}=1,011$)	–	93,96/92	93,96–1,90=92,06
20415, рН 5,72	–	7,6 ($K_{\text{п}}=0,993$)	96,47/97	–
20415, рН 6,44	–	7,6 ($K_{\text{п}}=0,993$)	96,17/97	–

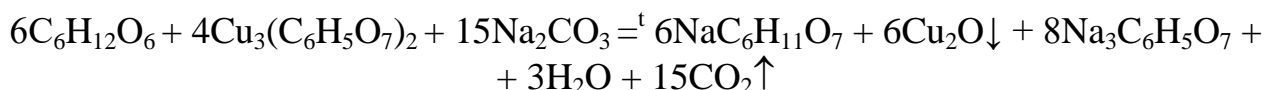
Як свідчать дані передвалідаційних досліджень із розробки методики кількісного визначення хлоридів у напівпродукті й продукті після стерилізації, за величини рН до стерилізації 5,2 аналітичний вміст хлоридів зростає в межах від 1,69 % до 2,31 % при теоретично розрахованому від 1,6 % до 1,95 %, а при рН 5,4 і вище різниця у вмісті хлоридів між нестабілізованим продуктом (до додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти) і стабілізованим перебуває у межах повної невизначеності аналізу 1,6 %. Отже, при рН напівпродукту 5,4 і вище кількісний вміст натрію хлориду не потребує корекції розрахунку після кількісного визначення суми хлоридів у ПДР.

Розроблену методику кількісного визначення розрахунковим методом можна використовувати для визначення вмісту натрію хлориду на стадії приготування розчину і в ГЛЗ.

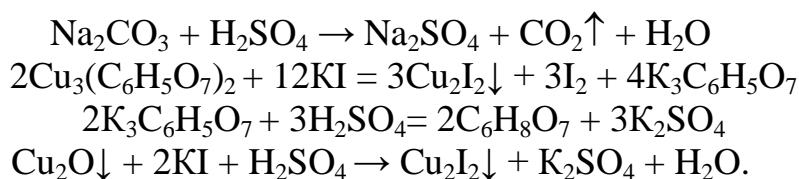
5.6 Розробка й валідація методики кількісного визначення глюкози йодометричним методом

Концентрація глюкози є одним із найважливіших показників якості ПДР. Фармакопейна методика кількісного визначення глюкози в ПДР базується на редоксиметричному титруванні реакційної суміші натрію тіосульфатом після реакції глюкози з мідно-цитратним розчином у лужному середовищі під час нагрівання [205, 241]. В основі методики лежить замісникове титрування (титрування йоду, віділеного після взаємодії надлишку міді (II) цитрату з калію йодидом). Цю методику використовують у харчовій промисловості для визначення глюкози в кондитерських виробках [18].

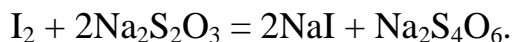
До розчину додають надлишок мідно-цитратного розчину, який під час нагрівання окиснює глюкозу до глюконової кислоти з утворенням осаду міді (I). Міді (II) цитрат відновлюється до міді (I) оксиду – осаду оранжевого забарвлення. В основі хімізму лежить така реакція:



Після додавання 3,0 г калію йодиду в 3 мл води очищеної візуальних змін реакційної суміші не спостерігали. Проте після наступного додавання 25 мл 25 % (м/м) розчину кислоти сульфатної спостерігали інтенсивне виділення вуглекислого газу й миттєве побуріння реакційної суміші. Надлишок міді (II) цитрату реагує з калію йодидом у сильнокислому середовищі з виділенням значної кількості білого осаду міді (I) йодиду і йоду. Ці хімічні явища описано такими рівняннями реакцій:



Титрування виділеного йоду натрію тіосульфатом $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ відбувається за рівнянням реакції:



Як свідчать експериментальні дані, ця методика є некоректною, що можна пояснити таким чином. Можна припустити, що реакція окиснення глюкози міді цитратом відбувається нестехіометрично (проходить окиснення не тільки альдегідної групи глюкози), внаслідок чого результати аналізу суттєво завищуються. Крім цього, титрування виділеного йоду розчином натрію тіосульфату є ускладнене, оскільки кінець титрування неможливо визначити через значне зменшення інтенсивності синього забарвлення комплексу йоду з крохмалем за наявності значної кількості осаду міді (I) йодиду після додавання крохмалю до реакційної суміші. Це можна пояснити впливом сполук, які зменшують міцність комплексу йоду з крохмалем у концентрованій суспензії. Під час безіндикаторного титрування також візуально зафіксувати точку кінця титрування важко.

Крім вище зазначеного, описана методика в монографії ЄФ має низку некоректностей, пов'язаних із її відтворенням на практиці або розрахунками кількісного вмісту глюкози в пробі:

1) По-перше, нагріти пробу до кипіння протягом 2 хв із використанням навіть приладу «Heating mangles» є майже неможливим. Час нагрівання був 2,5-4 хв. Стандартизація такого часу нагріву проби до температури кипіння призводить до отримання методики, яка є неробастною за цим показником.

2) По-друге, у таблиці кількісного вмісту наведено дані для кількісного вмісту глюкози в некоректному діапазоні порівняно з критеріями прийнятності для кількісного вмісту глюкози (від 95 % до 105 %). Наприклад, подані дані в таблиці для кількісного вмісту 19,8 мг, 22,4 мг, 25,0 мг і 27 мг в 1 мл препарату, що становить відповідно 87,2 %, 100 %, 110,1 %, 118,94 % від заявленого вмісту 22,7 мг/мл. Крім цього, поданий діапазон не охоплює чисельні дані для заявленого вмісту глюкози моногідрату 1,5 %.

3) Методика зворотнього й замісникового титрування передбачає контрольний дослід, коли методику виконують із реакційною сумішшю, у якій замість препарату використовують воду для визначення величини V_{blank} . В описаній

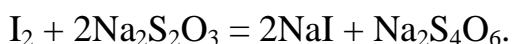
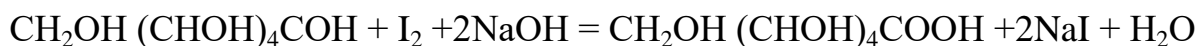
методиці воду очищену застосовують замість 25 мл міді цитратного розчину. Водночас частково відбувається спряжена реакція виділення йоду, на відтитрування якого витрачають 0,1 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату:



Крім того, ця методика є трудомістка, часозатратна й небезпечна з позиції охорони праці, оскільки є нагрівання реакційної суміші з зворотнім холодильником, використання кислоти сірчаної високої концентрації (25 % м/м) і операція охолодження реакційної суміші.

Отже, численні невідповідності в описі методики, її порівняння з текстом методики, заявленої в ГОСТ 5903-89 [18] і експериментальні дані показали, що описана методика в монографії ЄФ на розчини для ПД не дає можливості визначати глюкозу в розчинах для ПД. Тому було запропоновано альтернативну методику йодометричного методу. Метою розробки й валідації альтернативної аналітичної методики є підтримка технологічного процесу (визначення кількісного вмісту глюкози на стадії приготування розчинів ПД), контроль кінцевого продукту й проведення тесту на стабільність. Йодометричний метод кількісного визначення глюкози у розчинах для ПД базується на окисно-відновних реакціях, пов'язаних із відновленням I_2 до I^- -йонів і стехіометричним окисненням глюкози до глюконової кислоти: $\text{I}_2 + 2\text{e} \rightarrow 2\text{I}^-$, $E^\circ = 0,56$ [174].

В основу альтернативної методики покладено зворотнє титрування: у досліджуваній розчин додають 0,1 М розчин натрію гідроксиду й відому надлишкову кількість йоду (у формі $[\text{I}_3]$), а через 10-10,5 хв додають 3 мл розведеної кислоти сірчаної. У кислому середовищі надлишок йоду відтитрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату. За різницею між об'ємом титранту, визначеним у контрольному досліді, і об'ємом, визначеним при використанні препарату, вираховують кількість глюкози безводної, що прореагувала з йодом. В основі запропонованої методики лежать такі окисно-відновні реакції:



Запропоновану власну альтернативну методику наведено в розділі 2. Цю методику було провалідовано. Відповідно до ДФУ, АЦП аналітичної методики кількісного визначення глюкози має бути таким: діапазон визначення концентрації повинен бути в межах від 80 % до 120 % від заявленого вмісту з повною невизначеністю (ΔA_s) результату аналізу не більшою ніж 1,6 %; прецизійність методики не більша ніж 1,6 %; коефіцієнт кореляції для розрахованої регресійної прямої (r) повинен бути не меншим ніж 0,9981; вільний член регресійної прямої (a) повинен бути не більшим ніж 2,6 %; довірчий інтервал, який характеризує правильність методики, не більше 0,51 % [86]. Крім вищезазначених валідаційних характеристик, ця аналітична методика повинна бути специфічною за наявності лактат-іонів, натрію хлориду, кальцію хлориду й магнію хлориду і робастною. Склад розчинів для валідаційних досліджень описано в табл. 5.19.

Таблиця 5.19 – Розчини для вивчення специфічності, лінійності й робастності альтернативної методики кількісного визначення глюкози

№	АФІ або допоміжна речовина, кваліфікація	Виробник, країна походження	Моделльні розчини		
			I	II	III
1	NaCl, чда	РОСН (Польща)	2,6912 г	1,3458 г	0,5383 г
2	CaCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна	Хімічний завод Карпова, Російська Федерація	0,1342 г	10 мл 0,6875 % розчину	4 мл 0,6875 % розчину
3	MgCl ₂ ×6H ₂ O, фармакопейна	Массо organiques, Чехія	0,0258 г	10 мл 0,128 % розчину	4 мл 0,128 % розчину
4	Натрію лактат, 60 % розчин, фармакопейна	Malladi Specialities Limited, Індія	3,8220 г	1,8732 г	0,7493 г
5	Глюкози моногідрат, фармакопейна	Malladi Specialities Limited, Індія	21,2502 г	–	4,25 г
6	1 М розчин кислоти хлористоводневої	Хімічний завод «Харківреахім», Україна	0,80 мл	–	–
7	Вода очищена	Вода очищена, отримана систе-мою Mili-Q-RO4 (Millipore, Bedford, США)	до 500 мл	до 250 мл	до 100 мл

Розчини виготовляли шляхом розчинення або змішування компонентів, зазначених у переліку табл. 5.19, для отримання відповідного об'єму розчину.

Склад лабораторних серій ПДР для дослідження прецизійності й робастності розробленої аналітичної методики описано в табл. 5.20.

Таблиця 5.20 – Склад лабораторних серій ПДР для валідаційних досліджень

Номер серії	Концентрація йонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л	Матеріал пакування
	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ CH(OH)COO ⁻		
30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	Скло
40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-//-
10415	132	1,25	0,25	100	35	15,0	-//-
20415	132	1,25	0,25	100	35	25,0	-//-
30415	132	1,25	0,25	100	35	42,5	-//-
10117	132	1,25	0,25	95	40	25,0	ПВХ
10518	132	1,25	0,25	95	40	25,0	Скло

Специфічність. Для вивчення специфічності було проведено такі дослідження. 2,5 мл модельного розчину II переносять у конічну колбу розміром 100 мл, додають 17,5 мл очищеної води, 25 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду та 20 мл 0,05 М розчину йодиду. Отриману суміш витримують у темноті протягом 10 хв. Після цього невеликими кількостями додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти. Отриману суміш титрують 0,1 М натрію тіосульфатом, використовуючи 1 мл розчин крохмалю, доданого в кінці титрування як індикатор (за 1 мл до розрахованої точки кінця титрування). Проводять контрольний дослід, використовуючи 20,0 мл води. Результати досліджень специфічності наведено в табл. 5.21.

Таблиця 5.21 – Результати досліджень специфічності аналітичної методики

Титрування	Об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, мл	
	модельний розчин II	контрольний дослід
1	19,35	19,40
2	19,45	19,45
3	19,45	19,45
середнє±SD	19,42±0,06	19,43±0,03

Витрачений об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату на титрування модельного розчину II такий самий порівняно з об'ємом, витраченим на титрування контрольного дослід (0,01 мл : 19,43 мл × 100 % = 0,05 %; 0,05 % ≤ 0,51 %). Тому натрію лактат та інші компоненти не впливають на кількісний вміст глюкози, і розроблену аналітичну методику можна розглядати специфічною. Це означає, що цю аналітичну методику можна використовувати для кількісного визначення

глюкози, якщо лактати містяться в дещо інших концентраціях в ПДР або в інших розчинах, що містять глюкозу, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид і магнію хлорид у концентраціях, що не перевищують зазначених концентрацій.

Лінійність. Для досліджень лінійності було вивчено 9 різних кількостей глюкози (80 %, 84 %, 90 %, 94 %, 100 %, 104 %, 114 % і 120 % від номінального вмісту моногідрату глюкози (4,25 %)). Незалежно від об'єму розчину й концентрації глюкози безводної в розчині для титрування кількість глюкози повинна становити від 76,93 мг до 115,39 мг у пробі або від 80 % до 120 % від зазначеної номінальної кількості в пробі для титрування (96,16 мг).

2,00, 2,10 мл, 2,25 мл, 2,40 мл, 2,50 мл, 2,60 мл, 2, натрію 75 мл, 2,85 мл, 3,00 мл (вміст моногідрату глюкози 4,25 %) розчину I переносять у конічну колбу об'ємом 100 мл, додають 18,0 мл, 17,9 мл, 17,75 мл, 17,6 мл, 17,5 мл, 17,4 мл, 17,25 мл, 17,15 мл або 17 мл відповідно очищеної води, 25 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 20 мл 0,05 М розчину йоду. Отримані суміші витримують у темноті протягом 10 хв. Після цього невеликими кількостями додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти. Отриману суміш титрують 0,1 М натрію тіосульфатом із використанням 1 мл розчину крохмалю, доданого в кінці титрування як індикатор (за 1 мл до розрахованої точки кінця титрування). Проводять контрольний дослід, використовуючи 20,0 мл води.

Вміст глюкози (Y), у %, у розчині ПД розраховують за такою формулою:

$$Y = \frac{(V_{blank} - V_1) \cdot K \cdot 0,009008 \cdot 100 \cdot 100 \cdot X}{V \cdot (1 - w) \cdot 4,25 \cdot 100} = \frac{(V_{blank} - V_1) \cdot K \cdot 0,9008 \cdot X}{V \cdot (1 - w) \cdot 4,25}$$

де V_1 – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, що використовують для титрування досліджуваного розчину, у мл;

K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію тіосульфату;

V_{blank} – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, що використовують у контрольному досліді, у мл;

V – об'єм розчину, взятий для кількісного визначення глюкози;

w – масова частка вмісту води в глюкозі моногідраті;

X – теоретично розрахований вміст взятої кількості глюкози у % від номінальної кількості (80 %, 84 %, 90 %, 94 %, 100 %, 104 %, 110 %, 114 % і 120 %).

Регресійну пряму будували в нормалізованих координатах (залежність знайденого вмісту від номінальної кількості глюкози (вісь Y) проти взятої кількості глюкози від номінальної кількості глюкози (вісь X)). Виявлено, що регресійна пряма лінійна в діапазоні концентрацій від 3,4 % до 5,1 % або від 80 % до 120 % від заявленого вмісту глюкози моногідрату (4,25 %) або від 76,93 мг до 115,39 мг глюкози безводної у пробі для титрування, як показано на рис. 5.6.

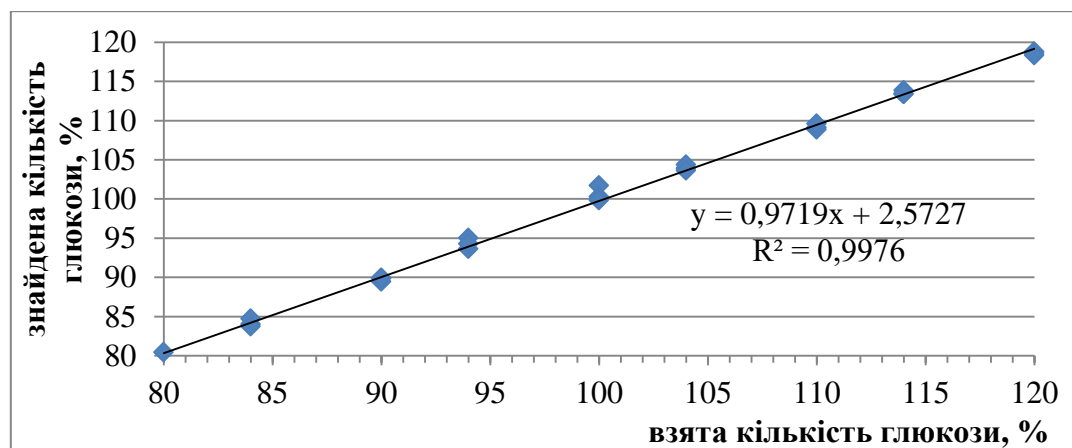


Рисунок 5.6 – Регресійна пряма при вивченні лінійності методики в нормалізованих координатах.

Значення вільного члену регресійної прямої ($a=2,5727$ %) розрахованої регресійної прямої ($Y=0,972 \times X + 2,5727$) не перевищувало гранично допустимої величини ($\max a, \%$) 2,6 % [275]. Визначено, що середній вміст величини «знайдено/введено» становив $(99,82 \pm 0,544)$ % при низьких значеннях RSD (від 0,20 % до 0,96 %) для середнього вмісту кожної взятої кількості глюкози. Тому знайдені значення вільного члену регресійної прямої та середнього вмісту «знайдено/введено» відповідали заздалегідь заданим вимогам АЦП методики.

Для оцінки збіжності (за величиною RSD) аналітичної методики проводили шість титрувань, використовуючи 2,5 мл модельного розчину I відповідно до розробленої аналітичної методики. Значення RSD збіжності становили відповідно 0,96 % для трьох титрувань і 0,67 % для шести титрувань для кількості глюкози 96,16 мг у зразку для титрування (2,5 мл модельного розчину I).

Результати вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення глюкози наведено в табл. 5.22–5.24.

Таблиця 5.22 – Результати вивчення лінійності методики кількісного визначення глюкози в ПДР

Дата аналізу	Взята кількість глюкози (X), %	Об'єм 0,1 М Na ₂ S ₂ O ₃	Об'єм 0,1М Na ₂ S ₂ O ₃ для контрольного досліду	Знайдена кількість від взятої (Y=C:X•100),%, \bar{Y} (%) ±SD	RSD, %	Z,% (Y:X•100)
08.01.2018	80	11,58	20,20	80,43	0,70	99,8
		11,70	20,20	79,31		
		11,65		79,78		
	середнє±SD	11,64±0,06	20,20±0,05	79,84±0,56		
12.01.2018	84	10,52	19,35	84,03	0,58	100,19
		10,45	19,40	84,70		
		10,55		83,75		
	середнє±SD	10,51±0,05	19,375±0,025	84,16±0,49		
12.01.2018	90	9,95		89,44	0,31	99,73
		9,90		89,92		
		9,90		89,92		
	середнє±SD	9,92±0,03		89,76±0,28		
12.01.2018	94	9,15		95,01	0,74	100,32
		9,30		93,62		
		9,23		94,27		
	середнє±SD	9,23±0,08		94,30±0,70		
05.01.2018	100	9,30	20,20	101,70	0,96	100,61
		9,45	20,25	100,30		
		9,50	20,15	99,84		
	середнє±SD	9,42±0,10	20,20±0,05	100,60±0,97		
11.01.2018	104	8,40	19,35	103,91	0,37	99,98
		8,35	19,35	104,39		
		8,43		103,63		
	середнє±SD	8,39±0,04	19,35±0	103,98±0,38		
11.01.2018	110	7,88		108,85	0,35	99,27
		7,85		109,13		
		7,80		109,61		
	середнє±SD	7,84±0,04		109,19±0,38		
10.01.2018	114	7,50		113,40	0,24	99,61
		7,45		113,87		
		7,50		113,40		
	середнє±SD	7,48±0,028		113,56±0,27		
10.01.2018	120	6,93	19,45	118,81	0,20	98,83
		6,95	19,45	118,62		
		6,98		118,34		
	середнє±SD	6,95±0,04	19,45±0	118,59±0,24		
	$\bar{Z} \pm S_z$	–	–	–		

Таблиця 5.23 – Результати досліджень збіжності, проведені з кількістю глюкози 96,16 мг у пробі для титрування

Титрування	Вміст, у %, від заявленої кількості 96,16 мг у пробі для титрування
1	101,70
2	100,30
3	99,84
4	100,49
5	101,24
6	100,58
середнє±SD	100,69 %±0,67 %
RSD	0,67 %

Таблиця 5.24 – Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності й робастності

Дата аналізу	Лабораторна серія	Вміст глюкози, середній вміст глюкози ±SD	Вміст глюкози від заявленого вмісту, середній вміст глюкози від заявленого вмісту (%) ±SD	Відхилення від початкового значення (Δ)	Примітка
1	2	3	4	5	6
7.03.2018	30513	1,326	97,53	Δ _{initial} =97,53–92,06=5,37 %	
		1,333	98,01		
		1,320	97,05		
1,326±0,007	97,53±0,48				
через 16 місяців					
6.07.2019		1,252	92,06		
		1,245	91,54		
		1,259	92,57		
		1,252±0,007	92,06±0,52		
10.03.2018	40513	3,625	93,91		
		3,585	92,87		
		3,370	92,49		
3,527±0,137	93,09±0,74				
13.01.2018	10415	1,373	100,93		
		1,379	101,41		
		1,386	101,89		
		1,379±0,007	101,41±0,48		

Кінець таблиці 5.24

1	2	3	4	5	6
7.03.2018		через 2 місяці		$\Delta_{\text{initial}}=101,41-103,76=-2,35 \%$	
		1,398	102,80		
		1,418	104,24		
		1,418	104,24		
4.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=101,41-101,91=-0,50 \%$	перший контейнер
		1,381	101,54		
		1,385	101,84		
		1,392	102,35		
4.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{bottle}}=102,06-101,91=0,15 \%$	другий контейнер
		1,381	101,54		
		1,401	103,01		
		1,388	102,06		
8.03.2018	20415	через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=101,41-102,2=-0,79 \%$	
		2,166			
		2,177			
		2,177			
6.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=95,76-95,15=0,61 \%$	
		2,173±0,006	95,76±0,27		
		2,144	94,27		
		2,173	95,59		
9.03.2018	30415	через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,46=-0,13 \%$	час реакції 10–10,5 хв
		2,167	95,59		
		2,161±0,015	95,15±0,76		
		3,823	99,05		
4.07.2019		через 16 місяців		$\Delta=98,83-98,46=0,37$	час реакції 11,5 хв ±5 сек
		3,749	98,30		
		3,769	97,63		
		3,780±0,038	98,33±0,71		
8.03.2018	10117	через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		3,802	98,50		
		3,886	100,67		
		3,830	99,22		
7.07.2019	10518	через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		3,839±0,043	98,46±1,11		
		3,765	97,54		
		3,830	99,22		
8.03.2018		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		3,849	99,72		
		3,821±0,049	98,83±1,14		
		2,287	100,75		
7.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		2,287	100,75		
		2,292	100,95		
		2,289±0,006	100,82±0,12		
7.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		2,166	95,42		
		2,201	96,96		
		2,154	94,89		
7.07.2019		через 16 місяців		$\Delta_{\text{initial}}=98,33-98,83=-0,50 \%$	
		2,174±0,024	95,76±1,075		

Слід зазначити, що вивчення внутрішньолабораторної прецизійності й робастності методики проводили через 0–18 місяців після досліджень лінійності методики в одній і тій самій лабораторії (кафедра аналітичної та екологічної хімії Опольського університету, Польща). Як видно з табл. 5.24, внутрішньолабораторна прецизійність характеризується невеликою різницею середнього вмісту (0,13–2,35 %) відповідних серій, що є в межах повної невизначеності аналізу $\Delta A_s = 1,6 \%$, за винятком однієї серії 10415. Однак, якщо припустити, що реальна величина кількісного вмісту глюкози була в межах від 101,41 % до 103,76 %, а саме 102,59 %, то всі вищезазначені значення були в діапазоні $(102,59 \pm 1,6) \%$ для серії 10415. $\Delta_{\text{initial}} = 5,37 \%$ для серії 30513 можна пояснити тривалим терміном зберігання (6 років).

Узагальнену інформацію про валідаційні характеристики розробленої аналітичної методики кількісного визначення глюкози йодометричним методом наведено в табл. 5.25 [275].

Таблиця 5.25 – Валідаційні характеристики методики кількісного визначення глюкози, їхні величини й критерії прийнятності

Характеристика	Величина	Вимога ДФУ 1	Вимога ДФУ 2 (критерій практичної незначущості)	Висновок
1	2	3	4	5
Кутовий коефіцієнт (b)	для 9 точок			
	0,972	—	—	—
	для 8 точок			
	0,986			
Вільний член лінійної залежності (a)	для 9 точок			
	2,57	2,7	$ a = \frac{0,32 \times \Delta A_s(\%)}{1 - (X_{\min} : 100)} \leq 2,6\% $	Відповідає вимозі 1
	для 8 точок			
	1,32		$ a = \frac{0,32 \times 1,6\%}{1 - (80 : 100)} \leq 2,6\% $	
S ₀	для 9 точок			
	0,514		—	—
	для 8 точок			
	0,439	0,82		

Кінець таблиці 5.25

1	2	3	4	5			
s_0/b	для 9 точок						
	0,53	$s_0/b \leq \Delta_{As}(\%)$: $t(95\%, n-2)$, $n=9$ $1,6\% : 1,8946 \leq 0,84\%$	—	Відповідає вимозі 1			
	для 8 точок						
	0,45	$s_0/b \leq \Delta_{As}(\%)$: : $t(95\%, n-2)$, $n=8$ $1,6\% : 1,9432 \leq 0,82\%$	—				
Стандартне відхилення, s_Y	для 9 точок						
	13,70	—	—	—			
	для 8 точок						
	12,14	—	—	—			
Коефіцієнт кореляції, r	для 9 точок						
	$r = \sqrt{0,9988} =$ $= 0,9993$	$\geq 0,9981$	—	Відповідає вимозі			
	для 8 точок						
	$r = \sqrt{0,9972} =$ $= 0,9986$	$\geq 0,9978$	—	—			
Прецизійність Δ_Z	для 9 точок						
	$\Delta_Z = s_Z(\%) \times t(95\%, n-1)$, $0,544 \times 1,8595 = 1,01\%$	$\Delta_Z \leq \Delta_{As}$, $\Delta_Z \leq 1,6\%$,	—	Відповідає вимозі			
	для 8 точок						
	$\Delta_Z = s_Z(\%) \times$ $\times t(95\%, n-1)$, $0,427 \times 1,8946 = 0,81\%$						
Правильність $ \bar{Z} - 100 $	для 9 точок						
	$\delta \leq \bar{Z} - 100\% $, $\delta \leq 100,0\% -$ $- 99,82\% = 0,18\%$	$\Delta_{\max} \leq \Delta_Z : \sqrt{n}$, $1,01\% : 3 = 0,34\%$	$\delta \leq \Delta_{As} \times 0,32\%$, $\delta \leq 1,6 \times 0,32\% \leq 0,51\%$	Відповідає вимозі 1			
	для 8 точок						
	$\delta \leq \bar{Z} - 100\% $, $\delta \leq 100,0\% -$ $- 99,94\% = 0,06\%$	$\Delta_{\max} \leq \Delta_Z : \sqrt{n}$, $0,81\% : 3 = 0,27\%$					

Як видно з табл. 5.25, значення валідаційних характеристик значно ліпші за восьми точок регресійної прямої при виключенні точки 120 %.

Питання вивчення ширшого діапазону розробленої аналітичної методики постало під час вивчення її лінійності. Було вивчено додатково три кількості глюкози: 70 %, 100 % і 130 % від заявленого вмісту моногідрату глюкози (4,25 %).

1,75 мл, 2,5 мл, 3,25 мл (вміст моногідрату глюкози 4,25 %) розчину III переносять у конічну колбу об'ємом 100 мл, додають 18,25 мл, 17,5 мл, або 16,75 мл відповідно очищеної води, 25 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію і 20 мл 0,05 М розчину йоду. Отримані суміші витримують у темноті протягом 10 хв. Після цього невеликими кількостями додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти. Отриману суміш титрують 0,1 М натрію тіосульфатом із використанням 1 мл розчину крохмалю, доданого в кінці титрування як індикатор (за 1 мл до розрахованої точки кінця титрування). Проводять контрольний дослід, використовуючи 20,0 мл води. Результати цих досліджень наведено в табл. 5.26.

Таблиця 5.26 – Результати вивчення валідаційних характеристик при вмісті глюкози в пробі 70 %, 100 % і 130 % від заявленої кількості 96,16 мг

Дата	Взята кількість глюкози (X), %	Об'єм 0,1 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Об'єм 0,1 М розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ для контрольного дослідження	Знайдена кількість глюкози, $Y \pm \text{SD}$, %	RSD, %	Z, % ($Y:X \times 100$)
19.08.2019	70	11,85	19,50	71,84	0,70	101,28 \pm 1,16
		12,00	19,45	70,42		
		12,00	19,50	70,42		
	середнє \pm SD	11,64 \pm 0,06	19,48 \pm 0,03	70,89 \pm 0,82		
20.08.2019	100	10,52	19,40	100,08	0,27	100,39 \pm 0,27
		10,45	19,45	100,55		
		10,55	19,45	100,55		
	середнє \pm SD	10,51 \pm 0,05	19,43 \pm 0,03	100,39 \pm 0,27		
20.08.2019	130	6,75		91,83	0,31	119,22 \pm 0,23
		6,80		91,83		
		6,80		91,47		
	середнє \pm SD	6,77 \pm 0,03		91,71 \pm 0,21		

Як видно з табл. 5.26, знайдене значення глюкози є у заздалегідь визначеному діапазоні лише для вмісту моногідрату глюкози 100 % від заявленої кількості. Знайдене значення вмісту моногідрату глюкози для 70 % незначно збільшене і для 130 % суттєво занижене. Це явище можна пояснити тим, що особливістю цієї аналітичної методики є певне співвідношення окиснювача (йод) до відновника (глюкоза). За наявності в пробі 130 % глюкози від заявленого вмісту 96,16 мг спостерігається нестача йоду для її окиснення. Тому реакція окиснення глюкози йодом відбувається не повністю. Отже, розроблена альтернативна аналітична методика визначення кількісного вмісту глюкози працює в межах від 70 % до 120 % від заявленої кількості глюкози в зразку для титрування (96,16 мг).

5.7 Розробка методики кількісного визначення катіонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектроскопії

Кількісне визначення йонів кальцію проводили методом ААС (ДФУ 2.2.23). Відповідно до вимог ДФУ склад розчинів для калібрування був такий самий як склад досліджуваних розчинів, щоб зменшити похибку, пов'язану із заважаючим впливом матриці [86]. Розраховані двома способами й визначені в трьох часових точках результати кількісного визначення йонів кальцію, у % від заявленого вмісту (1,25 ммоль/л), наведено в табл. 5.27. Для досліджень використовували три лабораторні серії, склад яких наведено в табл. 4.1.

Вимірювання II проводили через 30 хв після вимірювання останнього зразку у вимірюваннях I. Вимірювання III проводили через 4 доби з тими самими розведеннями зразків (калібрувальних і випробовуваних розчинів).

У трьох вимірюваннях коефіцієнт кореляції між аналітичним сигналом і концентрацією йонів кальцію калібрувальних розчинів перевищував 0,995 (рис. 5.7).

Результати вимірювань I, розраховані двома методами, були в межах повної невизначеності аналізу 1,6 %. Аналогічно спостерігали результати серії вимірювань II і III, розраховані двома методами. Однак, різниця між результатами вимірювань I і II та II і III, визначених одним методом розрахунку (А або Б), перевищувала повну невизначеність аналізу й досягла 5,28 % і 4,08 % відповідно.

Таблиця 5.27 – Результати кількісного визначення йонів кальцію в лабораторних серіях

Серія	% від заявленого вмісту														
	I			II					III						
	A ₁	B ₁	Δ A ₁ -B ₁	A ₂	B ₂	Δ A ₂ -B ₂	Δ A ₁ -A ₂	Δ B ₁ -B ₂	A ₃	B ₃	Δ A ₃ -B ₃	Δ A ₁ -A ₃	Δ A ₂ -A ₃	Δ B ₁ -B ₃	Δ B ₂ -B ₃
20518	99,69	101,20	1,51	97,93	98,72	0,79	1,76	2,48	96,32	96,64	0,32	3,37	1,61	4,56	2,07
20415	99,56	101,12	1,56	99,85	100,88	1,03	0,29	0,24	96,21	96,48	0,27	3,35	3,64	4,64	4,40
10518	89,27	89,04	0,23	94,05	94,32	0,27	4,78	5,28	90,82	90,24	0,58	1,55	3,23	1,20	4,08

Сірим замарковано, якщо різниця результатів перевищує повну невизначеність аналізу 1,6 %.

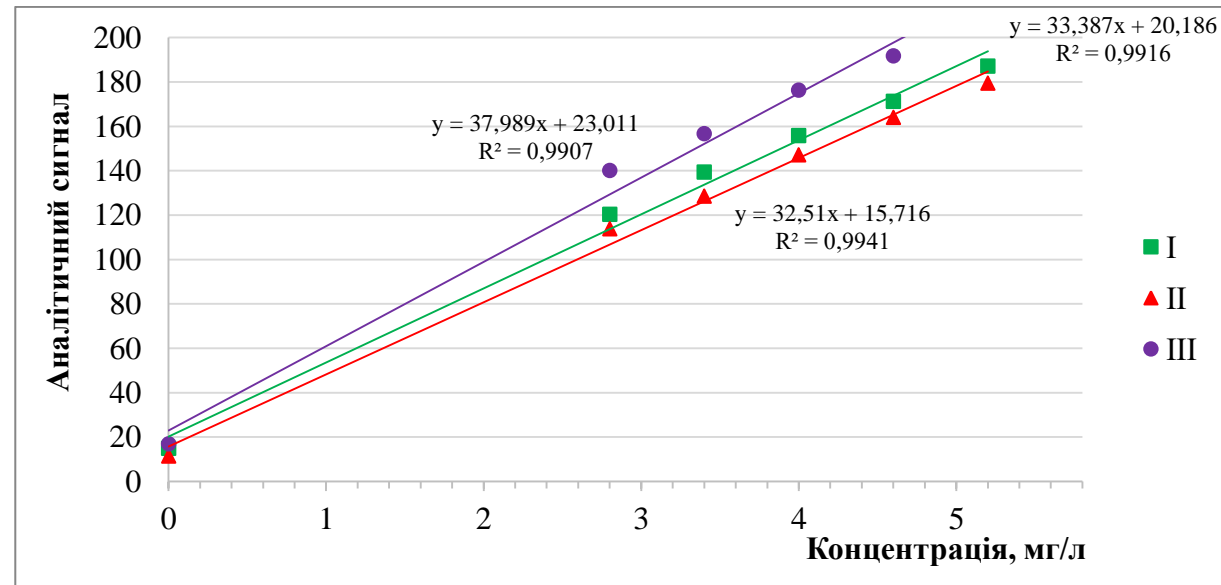


Рисунок 5.7 – Калібрувальні криві трьох вимірювань (I, II і III).

Як свідчать результати табл. 5.27, у трьох вимірюваннях (I, II і III) кількісний вміст лише двох лабораторних серій 20518 і 20415 відповідав вимогам специфікації, що вказує на те, що кількісний вміст йонів кальцію є критичним показником якості ПДР. Вміст йонів магнію, розрахований за форм. 2.6 для цих трьох серій, був у межах 95–105 % від заявленого вмісту 0,25 ммоль/л (6 мг/л).

5.8 Розробка й валідація методики кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії

Під час хроматографічних досліджень із трьома розчинами літію лактату в концентраціях 0,026 %, 0,038 % і 0,048 % було виявлено, що регресійна пряма має коефіцієнт кореляції 1 (табл. 5.28, рис. 5.7). У дослідженні використовували літію лактат серії L2250 виробництва фірми «Sigma-Aldrich» (США). Об'єм розчину для хроматографування становив 20 мкл, час хроматографування – 20 хв, швидкість рухомої фази – 0,5 мл/хв. Час виходу піку лактат-йонів становить близько 6 хв. У цих дослідженнях вивчено, що вміст лактат-йонів у серії 10415 становив 34,7 ммоль/л або 99,14 % від заявленого вмісту (35 ммоль/л), у серії 20518 відповідно 38,44 ммоль/л або 96,11 % від заявленого вмісту (40 ммоль/л), у серії 30415 – 31,99 ммоль/л або 91,40 % від заявленого вмісту.

Під час хроматографічних досліджень зі шістьма розчинами літію лактату в діапазоні концентрацій від 0,0252 % до 0,0504 % було визначено, що регресійна пряма мала коефіцієнт кореляції 0,9998 (табл. 5.8, рис. 5.8). Об'єм розчину для хроматографування становив 20 мкл, час хроматографування – 20 хв, швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв. Водночас регресійна пряма для натрію лактату в діапазоні концентрацій від 0,0284 % до 0,0567 % мала такий самий коефіцієнт кореляції.

Паралельно проводили оцінку величини «знайдено/введено» (Z_i , %) для натрію лактату, використовуючи формулу:

$$Z_i = \frac{S_x \times C_{Li} \times 112 \times 100}{S_{Li} \times 96 \times C_x} = \frac{S_x \times C_{Li} \times 116,7}{S_{Li} \times C_x}$$

де S_x – площа піку лактат-йонів на хроматограмі досліджуваного розчину; S_{Li} – площа піку лактат-йонів на хроматограмі розчину СЗ літію лактату; C_{Li} – концентрація літію лактату в розчині СЗ (0,0403 %); 112 – молярна маса натрію лактату; 96 – молярна маса літію лактату; C_x – взята концентрація натрію лактату, %.

Результати дослідження наведено в табл. 5.29.

Таблиця 5.28 – Залежність площі піків від концентрації літію лактату й натрію лактату

С літію лактату, %	Площа піку	С літію лактату, %	Площа піку	С натрію лактату, %	Площа піку
1	2	3	4	5	6
0,0260	9,4836	0,0252	9,8935	0,0284	9,6900
		0,0326	12,899	0,0369	12,5713
0,0380	13,453	0,0383	15,0673	0,0436	14,7865
		0,0403	15,864	0,0459	15,4800
		0,0423	16,5469	0,0482	16,2898
0,0480	16,8179	0,0504	19,6827	0,0505	17,0833
				0,0567	19,3124

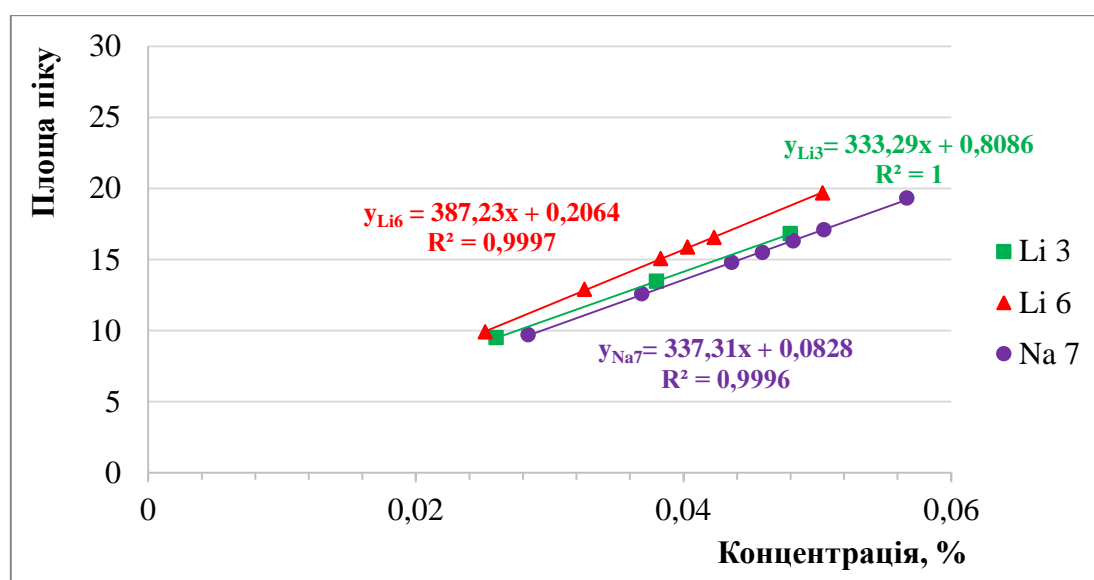


Рисунок 5.8 – Залежність площі піків від концентрації літію лактату й натрію лактату.

Таблиця 5.29 – Знайдено/введено для натрію лактату

№	Введено, %	Концентрація натрію лактату, %	Знайдено, %	Z, %	Примітка
1	61,87	0,0284	62,53	101,07	$\bar{Z}_{1-7} \pm SD = 100,57 \% \pm 0,46\%$
2	80,39	0,0369	81,26	101,08	
3	94,99	0,0436	95,42	100,46	
4	100,00	0,0459	100,00	100,00	$\bar{Z}_{2-7} \pm SD = 100,49 \% \pm 0,44\%$
5	105,01	0,0482	105,18	100,16	
6	110,02	0,0505	110,31	100,26	
7	123,53	0,0567	124,70	100,95	

Величина «знайдено/введено» ($Z_i, \%$) для семи концентрацій натрію лактату була в межах від 100 % до 101,08 %. Середня значення відповідає вимогам ДФУ до правильності лише в діапазоні від 80,39 % до 123,53 %, оскільки у цьому діапазоні $|\bar{Z} - 100| \leq 0,51 \%$.

Регресійна пряма в нормалізованих координатах між значеннями «знайдено» (Y) і «введено» (X) характеризується високим коефіцієнтом кореляції (рис. 5.9).

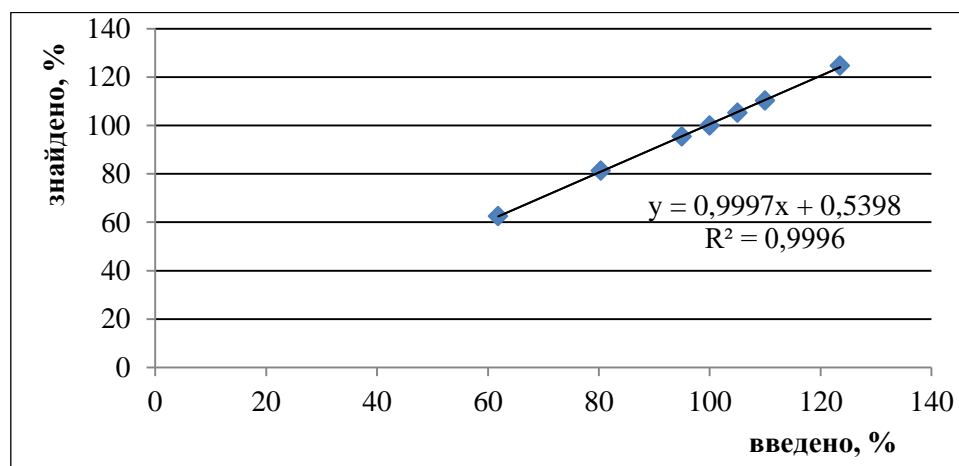


Рисунок 5.9 – Регресійна крива при вивченні лінійності методики в нормалізованих координатах

Отримані значення свідчать про те, що дану методику можна використовувати для визначення кількісного вмісту натрію лактату в розчинах для ПД під час технологічного процесу й в готовій продукції. Результати визначення кількісного вмісту натрію лактату подано в табл. 5.30.

Таблиця 5.30 – Результати кількісного вмісту натрію лактату в ммоль/л і відсотках від заявленого вмісту (%)

№	Лабораторна серія	Вміст натрію лактату		Примітка
		1 день	2 день	
1	30513	–	38,75/96,88	1 день – швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв, 2 день – 1 мл/хв
2	10415	34,70/99,14	–	
3	30415	31,99/91,40	32,83/93,80	
4	20518	38,44/96,11	38,97/97,42	
5	40513	–	41,12/102,79	

Як свідчать дані табл. 5.30, усі серії, за винятком 30415, відповідали вимогам специфікації, а саме кількісний вміст натрію лактату був у межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту (35 або 40 ммоль/л).

Відносно особливостей цієї методики було проведено консультацію на підприємстві ДП «Фарматрейд» (додаток Ц).

5.9 Розробка методики визначення осмолярності

Визначено критерії прийнятності для показника «Осмолярність» і розроблено методику визначення осмолярності ПДР шляхом експериментального визначення їхньої осмолярності й густини [74].

Згідно з ДФУ осмолярності (ξ_m) розчинів розраховують за формулою [86]:

$$\xi_m = v \cdot m \cdot \Phi,$$

де v – сумарна кількість йонів, утворених з однієї молекули розчиненої речовини внаслідок дисоціації;

m – молярність розчину;

Φ – молярний осмотичний коефіцієнт, що залежить від величини m і взаємодії між йонами протилежного знака в розчині. Визначення величини Φ ускладнюється, якщо концентрація компонентів у розчині збільшується [174].

Залежність ізотонічного коефіцієнта i від v і Φ визначають за формулою:

$$i = v \cdot \Phi$$

Величини ізотонічного коефіцієнта i є відомими для сильних бінарних і тринарних електролітів. Вони відповідно становлять 1,86 і 2,5 [174]. На основі цих величин отримуємо формулу для розрахунку осмолярності (ξ) розчинів:

$$\xi = m_1 \cdot i,$$

де m_1 – молярність розчину.

Запропоновано таку формулу розрахунку номінальної величини осмолярності (ξ) досліджуваних ПДР, у міліосмоль/л:

$$\xi = m_{NaCl} \cdot 1,86 + (m_{CaCl_2} + m_{MgCl_2}) \cdot 2,5 + m_{CH_3CH(OH)COONa} \cdot 1,86 + \frac{m_{gl \cdot H_2O} \cdot 10 \cdot 1000}{198}$$

де m – молярні концентрації натрію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду, натрію лактату, ммоль/л;

$m_{gl \cdot H_2O}$ – концентрація глюкози моногідрату, % [74].

Густина ПДР незначно відрізняється від густини води очищеної. Тому номінальне значення осмоляльності розраховують за формулою:

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

де ρ – густина досліджуваного розчину, кг/л.

Розрахунок номінального значення осмолярності розчинів лабораторних серій 10415, 20415 і 30415 проводять таким способом:

$$\xi = 97 \cdot 1,86 + (1,25 + 0,25) \cdot 2,5 + 35 \cdot 1,86 + \frac{1,5 \cdot 10 \cdot 1000}{198} = 325 \text{ ммоль/л}$$

$$\xi = 97 \cdot 1,86 + (1,25 + 0,25) \cdot 2,5 + 35 \cdot 1,86 + \frac{2,5 \cdot 10 \cdot 1000}{198} = 376 \text{ ммоль/л}$$

$$\xi = 97 \cdot 1,86 + (1,25 + 0,25) \cdot 2,5 + 35 \cdot 1,86 + \frac{4,25 \cdot 10 \cdot 1000}{198} = 464 \text{ ммоль/л}$$

Концентрація компонентів у цих розчинах була така: кальцію хлорид 1,25 ммоль/л, магнію хлорид 0,25 ммоль/л, натрію хлорид 97 ммоль/л, натрію лактат 35 ммоль/л, глюкози моногідрат 1,5 %, 2,5 %, 4,25 % [74].

Концентрація розчинених компонентів визначає осмолярність розчинів. Тому відповідно до вимог Настанови з якості 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» допустиме відхилення для показника «Осмолярність» («Осмоляльність») визначене у межах ± 5 % від заявленого значення, як і для концентрації АФІ, і є прийнятним без подальшого обґрунтування [74, 137].

Осмоляльність розчинів визначали на приладі «Osmomat», попередньо прокаліброваному за допомогою води й стандартних розчинів зі значенням осмоляльності 300 і 850 мосмоль/кг. Вимірювання проводили 3–4 рази для кожного розчину [74]. Результати вимірювання густини й осмоляльності досліджуваних

розчинів, критерії прийнятності для показника «Осмолярність» і перерахунок на осмолярність наведено в табл. 5.31.

Таблиця 5.31 – Результати вимірювання осмолярності розчинів і розрахунку осмолярності

Серія, рН	Концентрація глюкози моногідрату, %	Розраховане заявлене значення осмолярності (мосмоль/л)	Критерії прийнятності (100 % \pm 5 % від заявленого значення)	Експериментально визначене середнє значення осмолярності, ξ_m , мосмоль/кг	Густина, кг/м ³	Значення осмолярності (мосмоль/л), $\xi = \xi_m \times \rho$
10415, 5,44	1,5	325	309–341	321	1,0106	324
10415, 5,73				321	1,0092	324
20415, 5,42	2,5	376	357–395	375	1,0130	380
20415, 5,72				375	1,0125	380
30415, 5,41	4,25	464	441–487	466	1,0199	475
30415, 5,73				467	1,0190	476

Визначені величини осмолярності (ξ) розчинів серій, наведені в табл. 5.31, є в межах розрахованого діапазону для показника «Осмолярність».

Висновки до розділу 5

1. На підставі проведених експериментальних даних визначено оптимальні умови альтернативної реакції ідентифікації йонів кальцію: утворення осаду кальцію оксалату в ПДР, які вміщують 1,75 ммоль/л йонів кальцію: відповідна кратність упарювання розчинів для ПД, оптимальний об'єм розчину після упарювання, час утворення осаду. За даних умов йони магнію не заважають виявленню кальцію, оскільки йони магнію не осаджуються оксалат-йонами, що було підтверджено експериментальними валідаційними дослідженнями. Опрацьовано методику кількісного визначення йонів кальцію методом ААС.

2. Опрацьовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів за допомогою одного титранту з візуальною фіксацією точки кінця титрування й

потенціометрично. У процесі визначення кількісного вмісту хлорид-йонів прямим аргентометричним методом простежено такі закономірності: додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти впливає на рН й незначно впливає (у межах повної невизначеності аналізу 1,6 %) на вміст хлорид-йонів при значенні рН розчину до стерилізації в межах від 5,4 до 6,6; спостерігається незначуща різниця ($\leq 0,51$ %) між кількісним вмістом хлорид-йонів до і після стерилізації та між показниками кількісного вмісту, визначеними різними методиками. Опрацьовані методики кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом дозволяють оцінити кількісний вміст хлорид-йонів у ПДР із різним значенням рН, а також збільшення їхньої концентрації, спричинене додаванням хлористоводневої кислоти для стабілізації розчинів на стадії їх приготування.

3. Виявлено, що до стерилізації в спектрах поглинання глюкозолактатних ПДР немає смуги поглинання в діапазоні від 218 нм до 500 нм, що пояснюється відсутністю хромофорів у молекулі глюкози й натрію лактату. Після стерилізації глюкозолактатних ПДР у спектрах спостерігали широку смугу поглинання з максимумом в інтервалі довжин хвиль від 272 нм до 285 нм, що вказує на утворення ПДГ зі спряженими подвійними зв'язками в молекулі.

4. Вивчено спектральні характеристики 5-ГМФ як маркера деградації глюкози. Розчини 5-ГМФ мають два максимуми поглинання за довжин хвиль 229–230 нм і 284 нм. Визначені молярні коефіцієнти поглинання 5-ГМФ становили $3007 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 229–230 нм і $16070 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 284 нм. Використання молярного коефіцієнта поглинання 5-ГМФ, зазначеного у фармакопеї США ($16830 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ при 283 нм), дає прийнятні результати для співвідношення «знайдено/введено» з точки зору вимог ДФУ до методів кількісного визначення домішок. Виявлено високу лінійну залежність між оптичною густиною розчинів і концентрацією 5-ГМФ в діапазоні від 1,97 мг/л до 9,95 мг/л. Розроблено прямий спектрофотометричний метод для визначення 5-ГМФ за умови підтвердження специфічності аналітичної методики для кожного складу простерилізованого ЛЗ, що містить глюкозу.

5. Провалідовано альтернативну аналітичну методику кількісного визначення хлорид-йонів з візуальною фіксацією точки кінця титрування відповідно до

рекомендацій ДФУ. Лінійність методики оцінено в діапазоні концентрацій від 76 ммоль/л до 114 ммоль/л хлорид-йонів (від 80 % до 120 % від заявленого вмісту 95 ммоль/л) з рівнянням регресійної прямої $y=1,0029 \times X - 0,2269$ і коефіцієнтом кореляції (r) 0,9989. Вільний член (a) лінійної залежності не перевищував гранично допустимого значення 2,6 %. Залишкове стандартне відхилення ($s_0/b=0,65$ %) прямої відповідало вимогам для $\max s_0/b$ (0,84 %). Середнє значення співвідношень «знайдено/введено» становило $(100,07 \pm 0,62)$ %. Визначення прецизійності також показало низьке значення одnobічного довірчого інтервалу ($\Delta_z=1,15$ %), що не перевищувало критичного значення 1,60 %. Вивчення правильності показало, що систематична складова невизначеності не відрізнялася статистично від нуля. Аналітична методика є робастною та відтворюваною.

6. Розроблено методики комплексонометричного визначення сумарного вмісту йонів кальцію та магнію, які є основою для визначення розрахунковим методом кількісного вмісту натрію хлориду і йонів магнію за умови експериментального кількісного визначення хлорид-йонів і йонів кальцію методом ААС.

7. Опрацьовано й провалідовано альтернативну аналітичну методику йодометричного методу для кількісного визначення глюкози в розчинах ПД з використанням підходу ДФУ до валідації аналітичних методик. Розроблена аналітична процедура має економічну й часову перевагу над фармакопейною методикою, підтверджено її специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність. Лінійність методики оцінено рівнянням регресійної прямої $y=0,972 \times X + 2,573$ і коефіцієнтом кореляції (r) 0,9988 у діапазоні від 76,9 мг до 115,4 мг глюкози в пробі для титрування (від 80 % до 120 % від заявленого вмісту 96,2 мг). Вільний член (a) лінійної залежності (2,573 %) не перевищував гранично допустимого значення 2,60 %. Залишкове стандартне відхилення ($s_0/b=0,65$ %) прямої відповідало вимогам для $\max s_0/b$ (0,84 %). Середнє значення співвідношень «знайдено/введено» становило $(99,84 \pm 0,54)$ %. Дослідження прецизійності також показало низьке значення одnobічного довірчого інтервалу ($\Delta_z=1,0$ %). Вивчення правильності показало, що систематична складова невизначеності (0,16 %) не

відрізнялася статистично від нуля. Підтверджено, що розроблена аналітична методика є робастною.

8. Розроблено методики кількісного визначення йонів кальцію методом ААС, натрію лактату методом вискоефективної рідинної хроматографії і осмолярності розчинів і встановлено критерії прийнятності для показника «Осмолярність». Результати кількісного визначення йонів кальцію у % від заявленого вмісту розраховано двома способами й визначено в трьох часових точках. У всіх вимірюваннях коефіцієнт кореляції між аналітичним сигналом і концентрацією йонів кальцію перевищував 0,995. Кількісний вміст йонів кальцію двох досліджуваних лабораторних серій 20518 і 20415 відповідав вимогам специфікації (від 95 % до 105 % від заявленого вмісту 1,25 ммоль/л). Величина «знайдено/введено» (Z_i , %) для семи концентрацій натрію лактату була в межах від 100 % до 101,08 %. Середня значення відповідає вимогам ДФУ до правильності в діапазоні від 80,39 % до 123,53 %, оскільки у цьому діапазоні $|\bar{Z} - 100| \leq 0,51$ %. Визначені величини осмолярності (ξ) шести різних розчинів серій були в межах розрахованого діапазону для показника «Осмолярність».

Результати експериментальних досліджень розділу 5 наведено в таких публікаціях:

1. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

2. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.

3. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.

4. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25.

5. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-

гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком.* 2016. № 3. С. 41–45.

6. Гудзь Н. І. Методики швидкого кількісного визначення хлоридів у розчинах для перитонеального діалізу. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : зб. тез наукових робіт учасників Всеукраїнської наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 32–34.

7. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу. Матеріали XVI конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. м. Київ, 18–23 серпня 2016 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2016. С. 83.

8. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 4–12.

9. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018. Vol. 75, N 4. P. 875–883.

10. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2019. Vol. 76, N 4. P. 635–643.

11. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. *Pharmacia*. 2019. Vol. 66, N 3. P. 121–125.

12. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

13. Hudz N. I., Filipaska A. M., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. The determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis by Winkler's and White's methods. *Науково-технічний прогрес і оптимізація*

технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. P. 81–82.

14. Hudz N. I., Korzeniowska K., Filipka A. M., Wiczorek P. P. Analytical procedure of the determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НфаУ, 2016. С. 20–22.

15. Hudz N., Korzeniowska C., Wiczorek P. P., Korytniuk R., Filipka A. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis. *19th JCF-Frühjahrssymposium* : book of abstracts, Mainz, Germany, 29 March – 1 April 1 2017. P. 290.

16. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of history of Lithuanian medicine and pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, 15 December, 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.

17. Hudz N. I., Leontiev D., Wiczorek P. P. Aspects of analytical procedure validation for assay of chlorides in the production of solutions for peritoneal dialysis. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р. Тернопіль 2018. С. 147–148.

18. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopoeia of Ukraine approach. *Science and Practice 2019* : book of abstracts of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 70.

19. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67.

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ Й ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ У ПРОЦЕСІ ВИРОБНИЦТВА

Вимоги до розробки технологічного процесу ЛЗ регламентують Настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів», розробленою для заміни Настанови з якості 42-3.5:2004 «Лікарські засоби. Валідація процесів» [139, 146]. Відповідно до положень Настанови 42-3.5:2004 для розробки складу й технології ЛЗ використовують лабораторні серії [139]. Здебільшого ці серії виробляють на початкових стадіях досліджень фармацевтичної розробки в невеликих обсягах (у 100–1000 разів менше промислових серій). Експериментальні дані, отримані під час виготовлення й дослідження лабораторних серій, сприяють визначенню й оцінці критичних функціональних характеристик ЛЗ, дають змогу опрацювати оптимальний склад ЛЗ, розробити його технологію, прогнозувати виробничий процес і опрацювати технологічну документацію для дослідно-промислових і промислових серій, виготовити їх, а в разі потреби внести зміни в процес їх виготовлення тощо [54, 59, 67, 79, 81, 139].

Постійна верифікація технологічного процесу охоплює перевірку показників, параметрів і контрольних точок, а також оцінку тенденцій стосовно критичних показників якості й критичних параметрів процесу. Для постійної верифікації процесу можна застосовувати засоби ПАТ [139, 366, 372].

6.1 Обґрунтування технологічного процесу лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу

Дослідження фармацевтичної розробки починають із виготовлення лабораторних серій, яке передбачає комплексне вивчення ПДР на етапі їх створення, зокрема:

- розробку і/або апробацію запропонованого складу ПДР;

- перевірку відповідних формул розрахунку компонентів, вмісту діючої речовини й вологи в АФІ;
- визначення кількостей речовин-регуляторів рН для потрібного значення рН розчину до стерилізації;
- вивчення технологічних особливостей ПДР і розробку технологічного процесу: визначення температурного режиму приготування розчину, впливу чинників на стабільність ПДР (значення рН розчину, склад ЛЗ, режим стерилізації, умови й тривалість зберігання розчину в реакторі тощо);
- розробку і/або апробацію методик контролю якості для міжопераційного контролю й контролю якості ГЛЗ;
- валідацію методик контролю якості;
- вивчення впливу активних і допоміжних речовин на фізико-хімічні й біологічні властивості ЛЗ: рН, ступінь забарвлення, утворення домішок, спектр поглинання тощо;
- виявлення й оцінку ризиків у виробництві;
- вибіркоче вивчення стабільності протягом терміну зберігання;
- проведення доклінічних і клінічних досліджень та інші цілі [54, 59, 67, 79, 138].

Алгоритм технологічного процесу лабораторних серій ПДР співпадає за своєю суттю зі стадіями виготовлення розчинів для внутрішньовенного введення великого об'єму. Технологічний процес лабораторних серій ПДР охоплює:

- підготовчі роботи;
- приготування розчину;
- контроль якості приготованого розчину (визначення рН, суми хлоридів, концентрації глюкози, суми йонів кальцію і магнію);
- корекцію значення рН розчину 1М розчином хлористоводневої кислоти до потрібного значення;
- контроль якості приготованого розчину (визначення рН, суми хлоридів, кількісного вмісту натрію хлориду, структури спектра й оптичних густин за певних довжин хвиль);

- фільтрування й фасування розчину, закупорювання наповнених контейнерів;
- первинний контроль на відсутність механічних включень;
- стерилізацію наповнених контейнерів;
- контроль якості простерилізованого продукту (визначення значення рН розчину, структури спектра і вимірювання оптичних густин за певних довжин хвиль, контроль стерильності й апірогенності);
- контроль на відсутність видимих частинок;
- етикетування й маркування;
- контроль якості простерилізованої продукції [67, 80].

На першому етапі досліджень розробки технології лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для ПД було апробовано склад і вивчено процес корекції величини рН до значення рН від 5,00 до 6,50 за допомогою 1 М розчину хлористоводневої кислоти, опрацювано методики кількісного визначення суми хлоридів, натрію хлориду й суми йонів кальцію і магнію, що потрібно передусім для вивчення залежності витраченого об'єму хлористоводневої кислоти від значення рН ПДР до стерилізації, концентрації натрію лактату й зміни рН після стерилізації, а також для вивчення впливу хлористоводневої кислоти на сумарний вміст хлорид-йонів після хімічної стабілізації розчину на стадії йогоприготування. Ще одним етапом розробки складу й технології ПДР стали вибір і оцінка режиму стерилізації на підставі оцінки деградації глюкози спектрофотометричним і потенціометричним методами [59, 75, 80].

Унаслідок розробки технології лабораторних серій було визначено, що критичними точками стадії приготування розчину є наважки АФІ, об'єм води для ін'єкцій, об'єм і концентрація хлористоводневої кислоти, що додають для стабілізації розчину, а також кількісний вміст компонентів і показник рН розчину [80].

На стадії «Приготування розчину» в ємкість набирають відповідну кількість води для ін'єкцій, завантажують АФІ (натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію хлорид гексагідрат, 60 % розчин натрію лактату й глюкози моногідрат), вміст ємкості перемішують. Альтернативним підходом до зважування натрію

лактату може бути відмірювання розрахованого об'єму 60 % розчину натрію лактату за значенням його густини [81, 118]. Після перемішування визначають значення рН напівпродукту, яке залежить від концентрації натрію лактату в глюкозолактатному розчині, кількісний вміст хлоридів і суми кальцію та магнію [75, 80].

Після вимірювання значення рН і кількісного визначення суми хлоридів, кальцію та магнію проводять хімічну стабілізацію розчину 1 М розчином хлористоводневої кислоти для створення оптимального значення рН напівпродукту в межах від 5,60 до 6,00, щоб забезпечити баланс між прийнятним значенням рН розчину для ПДР і ступенем деградації глюкози після стерилізації та протягом зберігання [47, 57, 75]. На підставі проведених експериментальних досліджень було визначено, що вміст ПДГ, які поглинають в ультрафіолетовій ділянці спектра, збільшується, якщо значення рН розчину до стерилізації зростає від 5,1 до 6,5 [47, 57, 59, 75, 80].

Показник рН виготовлених розчинів із концентрацією натрію лактату 35 ммоль/л до стабілізації був у межах від 6,40 до 6,50, а для концентрації 40 ммоль/л – від 6,50 до 6,60. Як свідчать власні експериментальні дані, для забезпечення величини рН 1 л розчину за номінального вмісту лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л у межах від 5,60 до 5,75 витрачають від 0,40 мл до 0,56 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти, а в межах від 5,76 до 6,00 – 0,16–0,33 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти [59, 75] (табл. 4.2). Отже, для забезпечення величини рН у діапазоні 5,60–6,00 1 л глюкозолактатного розчину з вмістом лактат-йонів 35 і 40 ммоль/л необхідно додати від 0,16 до 0,56 1М розчину хлористоводневої кислоти ($0,36 \pm 0,20$ мл).

Для вивчення впливу рН розчину на деградацію глюкози за механізмом дегідратації і циклізації об'єм лабораторної серії розділяли на 5-6 частин (підсерій) з метою отримання розчинів із різними значеннями рН (~6,4–6,6; ~6,0–6,2; ~5,7; ~5,4; ~5,2) на основі одного головного розчину за допомогою додавання певних кількостей 1 М розчину хлористоводневої кислоти як регулятора рН і хімічного стабілізатора ЛФ. 1 М розчин хлористоводневої кислоти був приготовлений із фіксаналів: уміст фіксаналу переносили в мірну колбу місткістю 100 мл, об'єм

розчину в мірній колбі доводили до мітки, промиваючи одночасно фіксанал, і перемішували [75].

Розчин фільтрували з одночасним наповненням контейнерів розчином із відповідним значенням рН, закупорювали наповнені контейнери й піддавали термічній стерилізації.

До і після стерилізації розчини контролювали за такими фізико-хімічними показниками: описом, прозорістю, ступенем забарвлення, рН, ідентифікацією та кількісним вмістом хлоридів, значенням оптичної густини за довжин хвиль: 228–230 нм і від 272 нм до 286 нм, структурою спектра поглинання розчинів. Значення оптичної густини за цих довжин хвиль дає змогу оцінювати ступінь деградації глюкози залежно від рН розчину до стерилізації, режиму стерилізації, концентрації глюкози й натрію лактату [80, 118].

Деградацію глюкози оцінювали спектрофотометричним методом для виявлення і визначення ПДГ, які поглинають в ультрафіолетовій ділянці спектра, і потенціометричним методом для виявлення кислих ПДГ. Спектри поглинання розчинів до стерилізації свідчили про відсутність ПДГ. Спектри більшості лабораторних серій після стерилізації вказують на утворення 3,4-ДГЕ, 5-ГМФ і споріднених до нього сполук, що підтверджувалося істотним збільшенням оптичних густин за довжин хвиль 228–230 нм і утворенням максимуму поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм відповідно (табл. 4.4) [52, 57, 59, 74, 77, 80, 267].

Після стерилізації розчини були прозорі й безбарвні, якщо деградація була відсутня, і прозорі жовтуваті різного ступеня інтенсивності, якщо спостерігалася деградація глюкози, оцінена визначенням рН і оптичної густини розчину.

Промарковану простерилізовану продукцію лабораторних серій використовували для розробки методик кількісного визначення суми хлоридів прямим аргентометричним методом, суми йонів кальцію і магнію методом комплексометричного титрування, йонів кальцію методом ААС, натрію хлориду розрахунковим методом, натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози йодометричним методом, валідації аналітичних методик, визначення осмолярності розчинів, проведення вибіркового дослідження стабільності розроблених розчинів, вивчення життєздатності клітин за наявності цих розчинів,

розробки методики визначення стерильності й бактеріальних ендотоксинів тощо. У процесі розроблення складу і технології лабораторних серій ідентифікували й оцінювали ризики.

Проведені дослідження фармацевтичної розробки лабораторних серій розчинів для ПД свідчать, що особливістю розробки складу й технології є вибір кількостей кислоти хлористоводневої для створення оптимального значення рН до стерилізації для мінімального утворення ПДГ у процесі термічної стерилізації і максимально можливого рН розчину після неї, а також режиму стерилізації (час нагріву й охолодження автоклава) [59, 67, 74, 75, 268, 269].

Ще однією особливістю складу й технології лабораторних серій є те, що 1 М розчин хлористоводневої кислоти в діапазоні рН від 5,40 до 6,50 спричиняє збільшення сумарного вмісту хлоридів у межах повної невизначеності аналізу (1,6 %) [59, 67, 74]. Вивчення впливу режиму стерилізації показало, що час нагрівання автоклава до температури стерилізації і час охолодження автоклава впливають на рН розчину й вміст ПДГ після стерилізації [67, 80, 268]. Зростання тривалості перебування наповнених контейнерів у нагрітому автоклаві спричиняє збільшення деградації глюкози: спостерігали підсилення жовтизни розчину, зменшення величини рН розчинів і наростання оптичної густини за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання [80].

Дослідження, проведені з глюкозалактатними розчинами у ПВХ-контейнерах, показали випаровування води під час зберігання і відповідно зменшенням маси контейнерів.

На підставі аналізу отриманих експериментальних даних опрацьовували технологічну схему дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД.

6.2 Розробка технологічної схеми дослідно-промислових і промислових серій розчинів для перитонеального діалізу

Унаслідок розробки технології лабораторних серій розчинів для ПД було визначено склад, основні стадії технологічного процесу й критичні точки міжопераційного контролю. Проте у промисловому виробництві потрібно

враховувати масштабування процесу, що потребує акцентування уваги на всіх стадіях виробництва включно з організацією міжопераційного контролю.

Кожна стадія технологічного процесу ПДР вимагає відповідної чистоти повітря виробничих приміщень. На підставі проведених досліджень було з'ясовано, що ПДР оцінюють найвищим ступенем ризику для пацієнтів, що ставить жорсткі вимоги до всіх стадій технологічного процесу й загалом виробництва в цілому [80, 81]. Класи чистоти приміщень повинні бути суворіші порівняно з розчинами для інфузій, які зазнають термічної стерилізації. Це пов'язано з великими об'ємами розчинів для ПД, які вводять в організм протягом тривалого часу [80]. Виробництво розчинів для ПД повинні виконувати в приміщеннях класів чистоти А, С, D повітряного середовища (рис. 6.1) [75, 81].

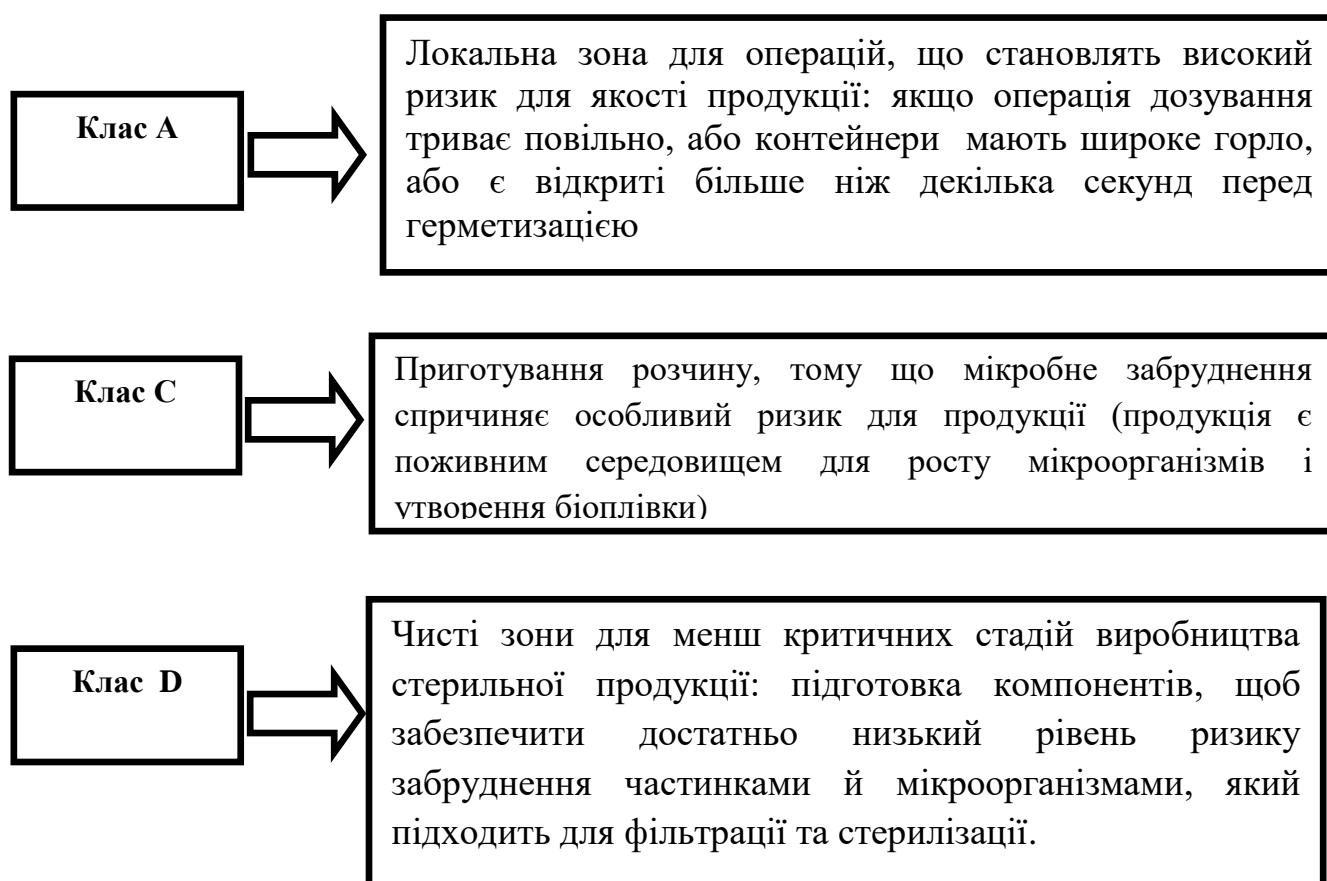


Рисунок 6.1 – Класи чистоти приміщень для виробництва ПДР

На якість розчинів для ПД впливають якість активних і допоміжних речовин, пакувальних матеріалів, організація та проведення технологічного процесу,

міжопераційного контролю і виробництва в цілому. Тому для забезпечення якості цих розчинів вимогам документації проводять міжопераційний контроль, який дає змогу гарантувати якість ПДР через ступінчастий контроль напівпродуктів і продукції в технологічному процесі, а не тільки тестування якості ГЛЗ, і таким чином забезпечити якість готової продукції вимогам МКЯ [75].

Стадія «Підготовка сировини й матеріалів». У виробництві ПДР використовують воду для ін'єкцій як допоміжну речовину (мінімальний рівень якості води). Такий самий мінімальний рівень якості води регламентують для інших стерильних ЛФ, зокрема парентеральних ЛЗ, а також розчинів для гемофільтрації та гемодіафільтрації. Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації» для завершального промивання технологічного обладнання використовують воду такої самої якості, як якість води, яку використовують у складі ЛЗ [75, 144, 150]. Якщо воду для ін'єкцій призначено для виробництва ПДР, то вона також має пройти випробування на алюміній, вміст якого не повинен перевищувати 0,000001 % [75, 80, 144].

У виробництві ПДР використовують такі АФІ, як натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат, глюкози моногідрат і натрію лактат. Вказані АФІ повинні відповідати вимогам ДФУ або інших фармакопей за відсутності монографії ДФУ, а також пройти додатково випробування на вміст алюмінію [80, 86]. Для уникнення хронічної алюмінієвої інтоксикації у хворих на ХХН концентрація алюмінію у розчинах для ПД не повинна перевищувати 10 мкг/л [75, 205, 241].

Вимога контролю вмісту алюмінію відноситься до таких активних речовин: натрію хлориду, кальцію хлориду гексагідрату, кальцію хлориду дигідрату, магнію хлориду гексагідрату. Згідно з вимогами ДФУ 2 видання, субстанція натрію хлориду, призначена для виробництва розчинів для ПД, ГД або гемофільтрації, має пройти випробування на алюміній, вміст якого не повинен перевищувати 0,00002 %. Вміст алюмінію не повинен перевищувати 0,0001 % у субстанціях магнію хлориду гексагідрату, кальцію хлориду гексагідрату або дигідрату, призначених для виробництва діалізних розчинів [75, 80, 87].

У зв'язку з введенням ПДР у значних кількостях протягом доби, діючу речовину натрію хлорид додатково контролюють ще за показником «Вміст йонів калію» (не більше ніж 0,05 %) для запобігання розвитку гіперкаліємії [75].

На стадії «Підготовка сировини й матеріалів» проводять якість промивних вод за показниками рН і електропровідність. Ці показники повинні відповідати показникам води для інкцій.

Контейнери перед передачею у приміщення фасування розчинів для ПД треба промаркувати. На контейнер треба нанести таку інформацію: назва виробника й ПДР; склад розчину в г/л і мілімоль/л; заявлена осмолярність у міліосмоль/л; номінальний об'єм розчину в контейнері; «Вільний від бактеріальних ендотоксинів» або «Апірогенний»; умови зберігання; фрази «Розчин не призначений для внутрішньовенного введення», «Будь-яку невикористану частину розчину потрібно відкинути», штрих-код продукції [75].

Стадія «Приготування розчину». Стадію приготування розчинів для ПД виконують у приміщенні класу С, тому що мікробне забруднення спричиняє особливий ризик для продукції. По-перше, ПДР є поживним середовищем для росту мікроорганізмів, бо містять глюкозу. По-друге, стерилізації наповнених контейнерів передуватиме тривалий час, пов'язаний із наповненням значної кількості контейнерів із номінальним об'ємом 0,5, 1, 2, 3 і 5 л [81, 118].

Оскільки вищезгадані компоненти досліджуваних розчинів є легкорозчинні у воді, тому їх розчиняють за кімнатної температури (20 ± 5) °С. Реактор заповнюють водою для ін'єкцій на 90 % від запланованого об'єму розчину. Після додавання наважок натрію хлориду, кальцію хлориду гексагідрату, магнію хлориду гексагідрату, 60 % розчину натрію лактату й глюкози моногідрату, додають воду для ін'єкцій до запланованого об'єму і розчин перемішують протягом визначеного часу [118]. Після чого відбирають пробу для міжопераційного контролю якості за такими показниками: опис, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, значення рН, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом, суми йонів кальцію та магнію – комплексонометричним методом, йонів кальцію або йонів магнію методом ААС; лактат-йонів – методом високоефективної рідинної

хроматографії, глюкози – йодометричним методом, натрію хлориду розрахунковим методом [80, 81, 118].

Кількісний вміст компонентів залежить від їх наважки або об'єму залежно від природи речовини, а також об'єму води для ін'єкцій. Тому в технологічному процесі ці показники контролюють для гарантування якості продукції за показниками: «Кількісний вміст компонентів» і «рН» [80]. Вміст компонентів повинен бути в діапазоні від 96,6 % до 103,4 %, щоб забезпечити їхній вміст в готовому продукті в межах 95–105 % від номінального вмісту з урахуванням повної невизначеності аналізу $\pm 1,6$ %. Якщо результати контролю розчину позитивні, то коректують величину рН до $(5,80 \pm 0,20)$ 1 М розчином хлористоводневої кислоти, пермішуючи розчин у реакторі. Після корекції значення рН розчину знову відбирають пробу, щоб виміряти рН і визначити суму хлоридів [81, 118].

Як продемонстрували дослідження розробки лабораторної технології ПДР, об'єм 1 М розчину хлористоводневої кислоти має вирішальне значення, щоб забезпечити відповідне значення рН ПДР. Як підсумок, у процесі виробництва потрібно визначати об'єм 1 М розчину хлористоводневої кислоти, який будуть додавати в реактор для отримання значення рН розчину в межах від 5,60 до 6,00. Оскільки в процесі виробництва все ж існує ризик переокислення розчину на стадії приготування, то в рецептуру вводять 1 М розчин натрію гідроксиду, об'єм і концентрація якого також повинні контролювати в процесі виробництва для мінімізації ризику перелужнення розчину [75].

Загалом, на стадії *приготування розчину* повинні проводити міжопераційний контроль якості за такими показниками:

- концентрація та об'єм 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 1 М розчину гідроксиду натрію для забезпечення рН розчину в реакторі в межах від 5,60 до 6,00;
- об'єм і температура води для ін'єкцій;

- температура розчину й тривалість перемішування розчину для повноти розчинення усіх компонентів, однорідності розчину й кількісного вмісту компонентів вимогам специфікації на напівпродукт;
- значення рН розчину до і після корекції стабілізаторами (1 М розчин хлористоводневої кислоти, 1 М розчин натрію гідроксиду);
- об'єм розчину в реакторі;
- опис, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, рН, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом; суми йонів кальцію та магнію комплексонометричним методом, йонів кальцію або йонів магнію методом ААС; лактат-йонів методом вискоєфективної рідинної хроматографії; глюкози йодометричним методом (зворотнє титрування); натрію хлориду розрахунковим методом (напівпродукт до коректування рН);
- кількісне визначення сумарного вмісту хлоридів у розчині зі значенням рН від 5,60 до 6,00;
- мікробіологічна чистота розчину в реакторі для забезпечення апірогенності розчину після термічної стерилізації [80].

Якщо результат контролю позитивний, розчин передають на стадію «Стерилізуюче фільтрування розчину», яку проводять одночасно зі стадією «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання» [75].

Стадія «Стерилізуюче фільтрування розчину». Розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 0,22 мкм [80, 81]. Мікрофільтрування розчину поєднують з одночасним розливом у підготовлені полімерні контейнери.

Стадія «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання». Наповнені контейнери передають на операцію закупорювання та герметизації. Герметично закупорені контейнери передають на стадію стерилізації [75]. На стадіях фільтрації розчину й наповнення контейнерів розчином здійснюють контроль критичних точок, пов'язаних із фільтраційною установкою і наповненими контейнерами, за такими показниками: герметичність фільтраційної установки й цілісність фільтрів до і після фільтрації, тиск і тривалість фільтрації, об'єм наповнення контейнерів, контроль герметизації контейнерів (укупорка й закатка контейнера), мікробіологічна

чистота (мікробіологічне навантаження) розчину в контейнерах, термін зберігання закупорених контейнерів, кількість наповнених контейнерів [75].

Показник «Об'єм, що витягається» періодично контролюють згідно з розробленою стандартною робочою методикою, тому що цей показник пов'язаний із дозою ЛЗ, яку вводитимуть пацієнту. Об'єм наповнення контейнерів повинен на 2,5 % перевищувати номінальний об'єм контейнера. Мікробіологічне навантаження розчину в контейнерах контролюють через те, що воно пов'язане з вмістом бактеріальних ендотоксинів після стерилізації [75, 80].

Стадія «Стерилізація розчину в контейнерах». Стерилізація є основним джерелом ризику щодо якості розчинів для ПД, зокрема щодо хімічної і мікробіологічної стабільності розчину [75, 160]. Як показали власні дослідження, ця стадія впливає на такі критичні показники якості розчинів для ПД, як ступінь забарвлення, стерильність, значення рН і вміст ПДГ [59, 74, 75, 79, 81, 268]. Наповнені контейнери стерилізують в автоклаві за температури від 121 °С до 123 °С протягом 15 хв із контрольованим нагрівом і охолодженням автоклава [75, 80, 81, 118]. Стерилізація за таких умов відповідає вимогам ДФУ до стерильних ЛЗ [80].

Термічну стерилізацію ПДР пов'язують із їхньою хімічною стабільністю. Під час термічної стерилізації та зберігання глюкозовмісних розчинів утворюються різноманітні ПДГ з токсичними властивостями. Підтримку значення рН на якомога вищому рівні в діапазоні від 5,0 до 6,5 і зменшення утворення ПДГ протягом термічної стерилізації ПДР розглядають як найважливіші чинники підвищення їхньої біосумісності [239, 298]. Тому під час фармацевтичної розробки ПДР і промислового виробництва потрібно прагнути звести до мінімуму утворення 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ, вміст яких оцінюють за вимірюванням оптичної густини за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, і підтримувати якомога вище значення рН розчинів шляхом контролю технологічних параметрів стерилізації до, під час і після стерилізації. Вимірювання значення оптичної густини за довжин хвиль 228–230 нм і 284 нм і рН розчинів дають змогу оцінювати деградацію глюкози за механізмом фрагментації і деградації, включно з циклізацією [59, 74, 81, 268, 298, 299, 315, 414].

Процес стерилізації контролюють за такими технологічними параметрами: час нагрівання автоклава до температури стерилізації, тиск водяної пари, температура й тривалість стерилізації, час охолодження автоклава. Після завершення термічної стерилізації контейнери вивантажують із автоклава і залишають для охолодження. Охолодження контейнерів потрібно організувати так, щоб сприяти якомога швидшому зниженню температури розчину в контейнерах для зменшення деградації глюкози під впливом температурного чинника. Один із можливих варіантів – охолодження приміщення за допомогою кондиціонерів [75, 80, 81].

Зразки простерилізованого напівпродукту відбирають від кожного завантаження автоклава для контролю за такими показниками: стерильність, бактеріальні ендотоксини, механічні включення (невидимі й видимі частинки); кількісний вміст 5-ГМФ; значення оптичної густини за довжини хвилі 228–230 нм; концентрація ДЕГФ. Значення оптичної густини за довжини хвилі 228 нм розглядають як критичний показник якості, який не відображають у сертифікаті якості, але контролюють для управління ризиками у виробництві глюкозовмісних ЛЗ для парентерального застосування включно з управлінням ризиками в системі фармаконагляду фармацевтичного підприємства [75, 80, 81].

Випробування готової продукції на стерильність розглядають лише як завершальний етап у низці контрольних заходів, які гарантують стерильність продукції. Тому необхідно, щоб це випробування пройшло валідацію. Контроль розчинів для ПД за показником «Бактеріальні ендотоксини» є коректнішим і надійнішим порівняно з вимірюванням температури в кроликів у тесті «Пірогени», тому що перша методика враховує великий об'єм ПДР для медичного застосування [75].

Стадія «Візуальний контроль на механічні включення». Простерилізовані наповнені контейнери контролюють на сторонні включення або інші дефекти й герметичність. Якщо контроль проводять візуально, то його слід здійснювати за відповідних контрольованих умов освітлення і фону. Наповнені контейнери проходять трьохступеневий контроль на механічні включення: первинний – суцільний (100 %), вторинний – вибірковий контроль здійснює призначений

працівник цеху, третій – вибірковий контроль здійснює працівник відділу контролю якості підприємства [75, 81].

Контейнери з розчином, у яких виявлені механічні вклучення, порушеною герметичністю тощо, відбраковують і складають в окрему тару для браку. Відбраковані полімерні контейнери розрізають, розчин після відповідного розведення зливають у каналізацію, а контейнери здають для переробки організаціям, котрі мають дозвіл (ліцензію) на роботу з відходами [75, 80].

Стадія «Пакування простерилізованих контейнерів з розчином». Пакування здійснюють після перегляду контейнерів. Переглянуті простерилізовані наповнені контейнери поміщають у вторинне пакування (двошарову плівку з поліетилен/поліаміду або плівку поліетиленову термозбіжну) [75, 80, 81]. Контейнери доукомплектовують ін'єкційним портом, інтегрованим за допомогою двох магістралей і Y-з'єднувачем із порожнім пластиковим мішком для дренажу, що вкладені в прозорий пластиковий пакет.

На цій стадії виробництва контролюють якість нанесення друку із зазначенням назви ЛЗ, номінального вмісту компонентів, номера серії, терміну придатності й інших надписів, зазначених у специфікації при випуску; контроль комплектації.

Промаркований ГЛЗ контролюють за показниками МКЯ : опис, прозорість, ступінь забарвлення, рН, ідентифікація компонентів (йонів натрію, кальцію, магнію, хлорид-, лактат-йонів, глюкози), кількісний вміст глюкози, хлорид-йонів, лактат-йонів, йонів кальцію, магнію і натрію, кількісний вміст алюмінію, 5-ГМФ й інших ПДГ.

Стадія «Пакування у картонні ящики». Укомплектовані контейнери складають у картонні ящики. На час контролю якості запаковану серію передають у карантинну зону, а після отримання дозволу на реалізацію і сертифікату якості з відміткою «Дозволено до реалізації» – у зону тривалого зберігання для наступного відвантаження лікувально-профілактичним закладам і/або суб'єктам господарювання, які мають ліцензію на оптову торгівлю ЛЗ [75, 80]. Уповноважена

особа видає дозвіл на реалізацію згідно з розробленою стандартною робочою методикою на підприємстві [80].

Згідно з літературними даними термін карантинного зберігання повинен бути не менше, ніж 30 днів. Цей термін пов'язаний зі значним зменшенням вмісту 3,4-ДГЕ, найбільш цитотоксичного ПДГ, протягом перших 30 днів після стерилізації за температури зберігання 25 °С [237]. Власні експериментальні дані вказують на зменшення оптичної густини розчинів при 228 нм (максимум поглинання 3,4-ДГЕ) протягом 9 днів зберігання (див. табл. Т.1). Зазвичай час карантинного зберігання стерильних ЛЗ є не менше ніж 14 днів, що спричинено, перш за все, часом контролю цих засобів за показником «стерильність» [86].

Як підсумок, на підставі власних досліджень із розробки технології лабораторних серій і вимог НВП до виробництва стерильних ЛЗ запропоновано технологічну схему виробництва дослідно-промислових і промислових серій ПДР із наведенням показників міжопераційного контролю якості й відповідного обґрунтування (рис. 6.2).

6.3 Ідентифікація ризиків у виробництві глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу

Важливість систем якості є визнаною у фармацевтичній промисловості [104, 157]. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» використовують для управління ризиками для якості ЛЗ на етапі фармацевтичної розробки. Застосування рекомендацій цієї Настанови дає змогу розширити знання щодо функціональних характеристик ЛЗ залежно від фізико-хімічних властивостей матеріалів, експлуатаційних характеристик, параметрів технологічного процесу і їх контролю; визначити специфікації та організувати виробничий контроль; знизити варіабельність показників якості; оцінити потребу додаткових випробувань під час масштабування й переносу технології; розробити систему управління ризиками у виробництві тощо [141, 142].

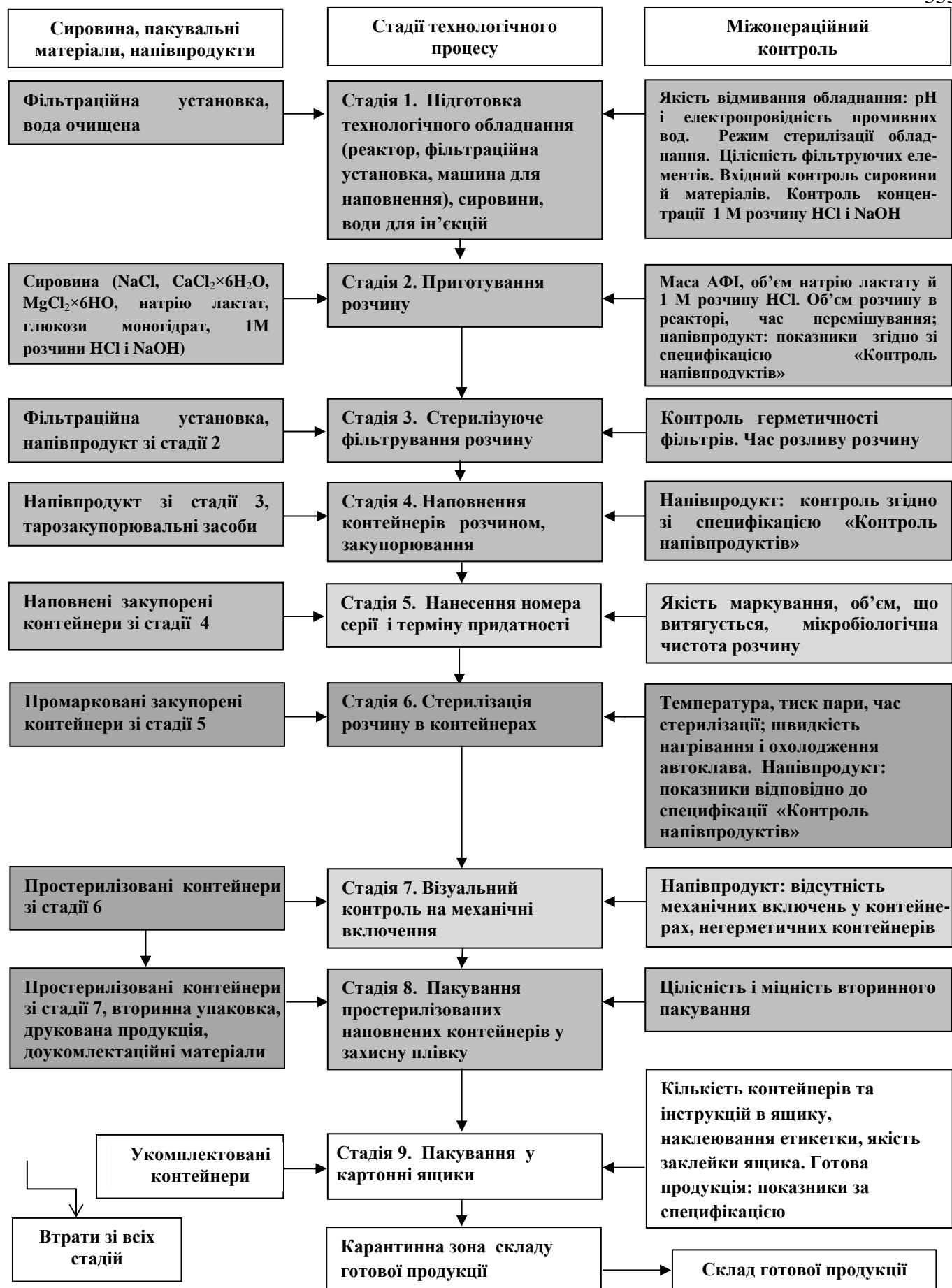


Рисунок 6.2 – Схема технологічного процесу з показниками міжопераційного контролю

Управління ризиками – це важливий компонент ефективної фармацевтичної системи якості. Ризик можна визначити як комбінацію ймовірності заподіяння шкоди й тяжкості цієї шкоди [142]. Різні нормативні документи й наукові публікації подають визначення терміну «ризик», відмінні один від одного або доповнюють один одного. ГОСТ Р ІСО 31000-2010 дає два визначення: «ризик – це вплив невизначеності на цілі» і «ризик часто виражають у вигляді комбінації наслідків подій (включно зі змінами в обставинах) і пов'язаної з цим ймовірності або можливості настання» [17].

Відповідно до ГОСТ Р ІСО 31000-2010 ідентифікація ризику (*risk identification*) – це процес виявлення, розпізнавання й опису ризиків. Процес ідентифікації охоплює розпізнавання джерел ризику, подій, їхніх причин і можливих наслідків ризиків [17].

Згідно з вимогами Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «ідентифікація ризику – це систематичне використання інформації, щоб визначити небезпеку стосовно аспекту ризику або для опису проблеми з метою визначення потенційних джерел шкоди» [142]. Для ідентифікації ризику можна використовувати історичні дані, теоретичний аналіз, обґрунтовану точку зору, висновки на підставі отриманої інформації, експертні думки й потреби та/або інтереси зацікавлених сторін, а також результати власних експериментальних досліджень [17, 142].

Ідентифікацію ризику пов'язують із питанням «Що може відбутися неправильно?», а також із визначенням можливих наслідків, що забезпечує основу для наступних етапів процесу управління ризиками для якості, аналізу й оцінювання ризику [142].

Ризик пов'язаний із джерелами ризику, подіями й наслідками. *Джерело ризику (risk source)* – це елемент, який окремо або в комбінації має власний потенціал, щоб викликати ризик [17].

Подія – виникнення або зміна низки конкретних обставин. Подія може призвести до наслідку або до низки наслідків [17].

Наслідок (consequence) – це результат події, що впливає на цілі. Наслідок може бути визначеним або невизначеним, може мати позитивні й негативні впливи на цілі. Наслідки можуть проявлятися якісно або кількісно [17].

У технологічному процесі глюкозолактатних розчинів для ПД важливо ідентифікувати ризики, пов'язані з виробництвом дослідно-промислових і промислових серій, відповідні джерела ризиків, події і наслідки ризиків на основі аналізу експериментальних досліджень, проведених на лабораторних серіях. Висновки, отримані на підставі аналізу даних технологічних та аналітичних експериментів із лабораторними серіями, можуть служити основою для управління ризиками для якості у виробництві дослідно-промислових і промислових серій.

Згідно з вимогами керівництва для промисловості Адміністрації з контролю за продуктами харчування і ліками США «Container Closure systems for Packaging Human Drugs and Biologicals» ЛЗ для парентерального застосування належать до ЛФ із найвищим ризиком небезпеки для пацієнта щодо шляху введення [71, 75, 119, 251]. Для рідких парентеральних ЛЗ характерна ще і висока ймовірність взаємодії з тарозакупорювальними матеріалами, тому що вода є реакційним середовищем для різноманітних хімічних процесів, зокрема гідролізу діючих і допоміжних речовин [71, 75, 251].

ПДР є найскладніша група стерильних ЛЗ із найбільшим ризиком небезпеки для пацієнта. Це пов'язано з позитивною терапією, великим об'ємом, який застосовують інтраперитонеально протягом одного сеансу й доби, прямим контактом розчину з очервиною хворого на ХХН IV-V стадії, а також можливістю виникнення алюмінієвої інтоксикації [75, 80]. Ці чинники ставлять певні вимоги до якості вихідних компонентів (АФІ і допоміжних речовин), ГЛЗ, технологічного процесу й організації виробництва в цілому [80].

Виробництво ПДР відрізняється складністю технологічного процесу продукції і її специфічним інтраперитонеальним застосуванням. Технологічні стадії виробничого процесу ПДР можуть мати численні джерела ризиків. Серед таких є: зважування або відмірювання компонентів (активних і допоміжних речовин, зокрема 1 М розчину хлористоводневої кислоти і води для ін'єкцій); проміжок часу, протягом якого розчин перебуває в реакторі перед фільтрацією і/або контейнерах

перед термічною стерилізацією; кількість мікроорганізмів в 1 мл розчину на стадії приготування розчину і в остаточній первинній упаковці; час і температура стерилізації, час охолодження автоклава тощо. До складних технологічних стадій, пов'язаних із кількома джерелами ризиків, належать: приготування розчинів і корекція значення рН; стерилізуюча фільтрація, яка впливає на вміст механічних включень, мікроорганізмів і бактеріальних ендотоксинів; теплова стерилізація, яка забезпечує стерильність ЛЗ і впливає на хімічну стабільність ПДР, взаємодію розчинів із внутрішньою поверхнею контейнера тощо [75, 80].

Результати власних досліджень із розробки складу й технології лабораторних серій ПДР показали, що об'єм розчину хлористоводневої кислоти є вирішальним чинником впливу на величину рН розчину. Отже, у технологічному процесі потрібно контролювати об'єм і точну концентрацію 1 М розчину хлористоводневої кислоти, який додаватимуть у реактор для отримання належного значення рН розчину на стадії його приготування [75, 80].

Оскільки особливістю складу й технології ПДР є вибір оптимального значення рН до стерилізації, яке забезпечується за допомогою певних кількостей кислоти хлористоводневої для мінімального утворення ПДГ під час теплової стерилізації, тому потрібно розробляти заходи з управління ризиками, щоб попередити переокислення розчинів, а саме визначення точної концентрації і об'єму виготовленого розчину хлористоводневої кислоти для 1 л розчину ПДР, введення в рецептуру розчину для ПД натрію гідроксиду в разі переокислення розчину нижче рН 5,60 у реакторі під час їх виробництва, а також розробити алгоритм корекції значення рН розчину на стадії його приготування [75].

Значення рН розчину коректують 1 М розчином кислоти хлористоводневої, який готують з 10 % розчину у виробництві дослідно-промислових і промислових серій. Після отримання позитивних результатів контролю концентрації 1 М розчину хлористоводневої кислоти його можна використовувати для корекції значення рН напівпродукту в реакторі [75].

У процесі виробництва ПДР все ж існує ймовірність переокислення розчину на стадії його приготування. Тому до складу глюкозолактатних ПДР доцільно вводити 1 М розчин натрію гідроксиду, концентрація й об'єм якого також

повинні контролювати в технологічному процесі. Натрію гідроксид необхідно зазначити у виробничій рецептурі, не зважаючи на те, що він використовуватиметься не завжди [135].

Для зменшення ризику переокислення розчину на стадії його приготування запроновано алгоритм корекції значення рН напівпродукту [75]. З реактора відбирають пробу в об'ємі близько 1,5 л напівпродукту. Частину проби використовують для міжопераційного контролю за такими показниками: опис, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, рН розчину, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом, суми йонів кальцію та магнію комплексометричним методом, йонів кальцію або йонів магнію методом ААС; лактат-йонів методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози йодометричним методом, натрію хлориду розрахунковим методом.

Другу частину проби (близько 1 л) використовують для корекції рН розчину приготуванням 1 М розчином хлористоводневої кислоти. Після визначення об'єму стабілізатора, витраченого на корекцію значення рН 1 л напівпродукту, розраховують об'єм 1 М розчину хлористоводневої кислоти, що потрібний для корекції рН об'єму напівпродукту в реакторі. Після додавання розрахованого об'єму 1 М хлористоводневої кислоти в реактор і перемішування протягом визначеного часу зупиняють мішалку. Повторно відбирають пробу, щоб визначити величину рН напівпродукту, суми хлоридів і мікробіологічного навантаження.

У разі невідповідності рН розчину (рН менше, ніж 5,60) коректують показник рН розчину 1 М розчином натрію гідроксиду до значення рН $5,80 \pm 0,2$ за методикою, запропонованою для підкислення напівпродукту [75].

Значення рН напівпродукту повинно бути в межах від 5,60 до 6,00, а кількісний вміст компонентів – у межах від 96,6 до 103,4 % від заявленого вмісту з урахуванням повної невизначеності аналізу $\pm 1,6$ % для мінімізації ризику отримання ГЛЗ з показниками, які не відповідатимуть специфікації при випуску. Показники «Кількісний вміст йонів натрію, кальцію, магнію», «Кількісний вміст лактат- і хлорид-аніонів» і «Кількісний вміст глюкози» як при випуску, так і протягом терміну зберігання (від 95 % до 105 % від заявленого вмісту для всіх

компонентів) контролюють і регламентують у вищезазначених межах, щоб гарантувати якість ГЛЗ [75, 80].

Показники мікробіологічного навантаження розчину в реакторі, а також у контейнерах до стерилізації є критичними, оскільки вони пов'язані з кількістю мікроорганізмів і відповідно показником «Бактеріальні ендотоксини» і «Стерильність». Тому в процесі розробки й виробництва дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД потрібно з'ясувати максимально прийнятний час зберігання розчину в реакторі й контейнерах до термічної стерилізації з урахуванням складу розчину і затверджених способів зберігання для забезпечення прийняттого рівня бактеріальних ендотоксинів до і після стерилізації та оптимального режиму стерилізації [75].

Періодичний контроль за показником «Об'єм, що витягається» потрібний, щоб зменшити ризик отримання невідповідного продукту за цим показником, зокрема щоб запобігти перенаповненню контейнерів і відповідно перевитратам розчину або недоповненню контейнерів і відповідно зменшенню об'єму розчину, який вливатиметься в очеревинну порожнину пацієнта.

Щоб забезпечити стерильність і апірогенність ЛЗ та мінімальну деградацію АФІ і допоміжних речовин, тепер у фармацевтичному виробництві рекомендують поєднувати асептичні умови (наповнення в асептичних умовах, стерилізуючу фільтрацію) з термічною стерилізацією [75, 80, 92, 93, 160]. Тому у виробництві ПДР як стерильних розчинів великого об'єму доцільно поднати асептичні умови з термічною стерилізацією наповнених контейнерів, щоб забезпечити низький рівень ризику забруднення розчину мікроорганізмами й частинками, а також нижчий вміст ПДГ і вище значення рН простерилізованого розчину. Мікробне забруднення становить особливий ризик для глюкозовмісних розчинів, які є середовищем для формування біоплівки мікроорганізмами, яку вважають одним із виразних чинників їхньої вірулентності [75, 365]. Саме теплову стерилізацію вважають стерилізацією вибору, яка знешкоджує біоплівки [75, 254]. Стерилізуюча фільтрація суттєво зменшує вміст бактерійних ендотоксинів у стерильному ЛЗ після термічної стерилізації [92].

Зважаючи на вірулентність біоплівки, а також найвищий ступінь ризику ПДР для пацієнтів, і те, що стерилізації передуватиме тривалий час наповнення контейнерів, підготовку сировини й таро-закупорювальних засобів розчину необхідно здійснювати у середовищі класу D; розчини доцільно готувати в навколишньому середовищі принаймні класу C, а фасування розчину в контейнери – зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Достатньо тривалий час спричинено значним об'ємом розчину в реакторі, насамперед пов'язаним із великим номінальним об'ємом у контейнері [75].

На нашу думку, поєднання асептичних умов і термічної стерилізації в технологічному процесу розчинів для ПД дає змогу досягнути стерильності за мінімального розкладу глюкози і зменшити ступінь міграції компонентів полімерних контейнерів у розчин. За умови поєднання асептичних умов і термічної стерилізації проблемне питання мікробіологічного навантаження також знімається, тому що контейнери наповнені в асептичних умовах. Одночасно передбачається значне зменшення контролю параметрів технологічного процесу до термічної стерилізації, оскільки будь-який контамінант мікробіологічного походження буде зруйнований у процесі наступної теплової стерилізації, а також зниження деградації АФІ у зв'язку з використанням нижчих температур і/або часу стерилізації [75].

Одним із ризиків для якості, хімічної та мікробіологічної стабільності розчинів для ПД є режим стерилізації, який обирають на підставі проведених експериментальних досліджень. По-перше, усі процеси стерилізації мають пройти валідацію, тому що стерилізація є однією з критичних стадій виробництва парентеральних ЛЗ [75, 145].

По-друге, під час розроблення технології ПДР треба тримати баланс між умовами стерилізації (температура й час нагрівання автоклава та власне стерилізації, швидкість охолодження продукції) і ступенем розкладу глюкози, щоб забезпечити стерильність продукції та мінімальну деградацію глюкози. Навіть більше, необґрунтовано надмірні час і/або температура нагрівання автоклава чи власне стерилізації спричиняють значний розклад глюкози [75].

Власні дослідження показали, що збільшення тривалості нагрівання автоклава призводить до зростання ступеня деградації глюкози, оціненої як збільшення

ступеня жовтизни розчинів і оптичної густини розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання й зменшення величини рН [75, 81, 268].

У публікаціях описано лабораторно-виготовлені розчини для ПД у скляних контейнерах, значення рН яких корегували хлористоводневою кислотою до величини 5,5 та піддавали стерилізації за температури 121 °С протягом 15 хв ($F_0=15$) [414], 20 хв ($F_0=20$) [377, 404], 40 хв ($F_0=40$) [237, 239, 377] або навіть 60–80 хв [299]. На нашу думку, така тривалість стерилізації ПДР збільшує вміст ПДГ, шкідливих для очеревини. Високий вміст ПДГ пов'язують із хімічними перитонітами [238]. Якщо припустити, що саме такі режими стерилізації використовують фармацевтичні заводи у серійному виробництві ПДР, то цілком раціональним буде поєднання асептичного виробництва й термічної стерилізації за температури 121 °С протягом 15 хв для зменшення ПДГ, міграції компонентів контейнерів у розчин і підтримки величини рН розчину на якомога вищому рівні [75].

Власні дослідження, проведені під час фармацевтичної розробки глюкозовмісних розчинів для ПД, істотно розширили наукові знання про функціональні характеристики й технологічний процес цих розчинів (рН до і після стерилізації, ступінь забарвлення, прозорість, оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм, структура спектрів до і після стерилізації, вплив 1 М розчину на рН і кількісний вміст хлоридів тощо) залежно від концентрації діючих речовин (глюкози й натрію лактату), значення рН розчину до стерилізації, режиму термічної стерилізації; дозволили визначити критичні параметри технологічного процесу, виявити й описати ризики [59, 74, 75, 80].

Результати досліджень розробки складу й технології лабораторних серій було ретельно проаналізувано, щоб зробити висновки про потенційні ризики, якщо навіть все зроблено відповідно до запланованої програми досліджень. Під час виготовлення лабораторних серій також можливо змоделювати технологічний процес, щоб отримати певний результат, якщо навмисно зроблено щось неправильно. Результати такого експерименту треба використати для того, щоб попередити події або хоча б зменшити ймовірність настання подій у технологічному процесі ПДР промислових серій, які ведуть до заявлених наслідків.

Одним із найважливіших джерел ризиків у виробництві ПДР є температура. Стерильність ПДР забезпечують термічною стерилізацією [254]. Цей вид стерилізації відповідно до вимог НВП є стерилізацією вибору [145]. Однак, така стерилізація викликає розкладання глюкози з утворенням різних ідентифікованих і неідентифікованих продуктів деградації із токсичними властивостями [237–239, 254, 339].

Наслідками утворення ПДГ у розчинах для ПД є хімічні й інфекційні перитоніти, фіброз і потовщення очеревини, пригнічення клітинної проліферації, утворення продуктів підвищеного глікозилування [294, 339]. Такі чинники, як перегрівання автоклава під час нагрівання, стерилізації або охолодження, підвищена температура зберігання й транспортування ПДР можуть призвести до низки наслідків, які мають негативний вплив на здоров'я та безпеку пацієнтів із ХХН. 224 випадки асептичного перитоніту в Ірані пов'язували з високим вмістом ацетальдегіду й можливо інших ПДГ у ПДР. Ці випадки зафіксував Центр побічних реакцій Ірану. У ПДР іранського виробництва до стерилізації було $(1,78 \pm 2,7)$ ppm ацетальдегіду, після стерилізації – $(20 \pm 2,07)$ ppm. Оскільки було отримано побічні реакції, то виробники вдосконалили процес теплової стерилізації. Унаслідок такого впливу на ризик відбулася зміна взаємопов'язаних наслідків: зменшення вмісту ацетальдегіду до 5 ppm спричинило відсутність повідомлень про випадки хімічного перитоніту [184]. Про взаємозв'язок ацетальдегіду з показником рН розчину до стерилізації та режимом стерилізації обговорюється і в публікації Zimmerk t al., 2002 [414].

Джерелом ризику є також дія температурного чинника під час нагрівання й охолодження автоклава. Власні дослідження вказують на те, що на утворення ПДГ впливає не тільки час і температура стерилізації, а також час нагріву автоклава до стерилізації та час його охолодження.

Джерелом ризику є температура і час зберігання ПДР. У публікації Erixon і співавт. (2004) вказують, що протягом зберігання традиційного ПДР, що містить 1,5 % глюкози, спостерігається істотне збільшення концентрації 3,4-ДГЕ за підвищених температур: через 14 днів його концентрація була 11 ± 1 мкмоль/л протягом зберігання за температури 5°C ; 12 ± 1 мкмоль/л протягом зберігання за

температури 25 °С; 16±1 мкмоль/л – 30 °С; 24±2 мкмоль/л – 40 °С; 38±3 мкмоль/л – 60 °С [237]. Ці автори досліджували традиційний ПДР, який містив 2,5 % глюкози. Протягом однієї доби зберігання цього розчину за температури 25 °С вміст 3,4-ДГЕ майже не збільшувався, за температури 40 °С зростання відбулося на 5 мкмоль/л (від 13 до 18) протягом доби і досягло 25 мкмоль/л на 7 день, а у разі зберігання за температури 60 °С спостерігали збільшення від 13 до 51 мкмоль/л [238].

В асептичному виробництві без термічної стерилізації в ПДР ще більше виникає джерел ризиків, пов'язаних із недовговічністю фільтрів, сумісністю розчину з матеріалом фільтраційної установки, тиском і швидкістю потоку рідини під час фільтрації. Результатом навіть незначних відхилень від заявлених технологічних параметрів може бути контамінація розчину мікроорганізмами [160, 254]. Наслідком цього може бути недотримання головного показника безпеки стерильних розчинів «Стерильність» у деяких зразках промислової серії. Існує ризик невизначеності нестерильності серії, якщо відбулася мікробна контамінація дуже незначної кількості зразків. Існує реальний ризик інфекційного перитоніту і навіть смерті пацієнта, якщо нестерильність зразків не визначена. Імовірність виявлення нестерильних зразків зменшуються, якщо кількість нестерильних контейнерів у серії незначна. Тому регуляторні органи не рекомендують виготовлення ЛЗ, зокрема розчинів для ПД, виключно в асептичних умовах із використанням стерилізуючої фільтрації як єдиного способу стерилізації та розглядають таке виробництво як виробництво із значним ризиком отримання нестерильної продукції [160, 254, 322, 339, 401].

Узагальнену інформацію про потенційні ризики розчинів для ПД на стадіях приготування, фільтрації, термічної стерилізації і зберігання, пов'язані з величиною рН і температурним чинником, наведено в табл. 6.1.

Як підсумок, для виробництва ПДР як стерильних розчинів великого об'єму потрібно застосувати концепцію поєднання асептичного процесу й термічної стерилізації, щоб звести до мінімуму вміст ПДГ, продуктів вимивання з контейнерів, ризик контамінації мікроорганізмами, частинками, пірогенами й зберегти максимально можливим значення рН простерилізованих розчинів після стерилізації і протягом зберігання.

Таблиця 6.1 – Головні потенційні ризики в технологічному процесі глюкозовмісних ПДР

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

Кінець таблиці 6.1

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

Висновки до розділу 6

1. Використано лабораторні серії для розробки й апробації запропонованого складу й методик контролю якості, вивчення технологічних особливостей ПДР і впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні характеристики ПДР. З'ясовано, що ПДР є багатокомпонентними ЛЗ, які вміщують фармацевтично несумісну композицію: глюкозу й натрію лактат, який підсилює деградацію глюкози залежно від значення рН розчину до стерилізації та концентрації натрію лактату.

2. Визначено особливості складу й технології лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для ПД: корекція рН за допомогою 1 М розчину хлористоводневої кислоти; вивчення змін рН після теплової стерилізації, а також структури спектрів та оптичних густин за певних довжин хвиль до і після стерилізації залежно від початкового значення рН розчинів, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату для оцінки деградації глюкози.

3. На підставі розробки технології лабораторних серій і вимог НВП до виробництва стерильних ЛЗ запропоновано схему технологічного процесу розчинів для ПД із зазначенням точок міжопераційного контролю. Розчин потрібно готувати в приміщенні класу С, тому що мікробне забруднення є особливим ризиком для продукції зі сприятливим середовищем для росту мікроорганізмів і формування біоплівки, заповнення контейнерів розчином – у зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С, тому що локальну зону цього класу використовують для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції.

4. Запропоновано алгоритм корекції значення рН розчину для зменшення ризику його переокислення на стадії приготування. Обґрунтовано введення натрію гідроксиду в рецептуру ПДР, критерії прийнятності напівпродукту на стадії приготування розчину й застосування комбінації асептичних умов і термічної стерилізації у виробництві ПДР.

5. Визначено й описано головні ризики в технологічному процесі розчинів для ПД, вказано їхні можливі джерела, причини й наслідки. Зазначено, що у виробництві ПДР можуть виникати різні ризики, пов'язані зі значенням рН розчину, режимом термічної стерилізації, температурою зберігання і транспортування, умовами стерилізуючої фільтрації. Одним із головних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст ПДГ у розчинах для ПД, що може бути причиною хімічних перитонітів. Стерилізуючу фільтрацію не розглядають реальною альтернативою термічній стерилізації розчинів для ПД, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути невизначена нестерильність зразків.

Результати експериментальних досліджень розділу 6 наведено в таких публікаціях:

1. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт.* 2016. № 1. С. 14–25.
2. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО.* Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.
3. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2016. Т. 15, № 3. С. 101–109.
4. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* Київ, 2018. Випуск 30. С. 62–76.
5. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 219/1–2015 «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Київ: Укрмедпатентінформ, 2015. Випуск 23 з проблеми «Фармація». 6 с.
6. Гудзь Н. І., Каплун І. В., Коритнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.
7. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Останнім часом для оцінки безпеки ксенобіотиків, зокрема ЛЗ, у токсикології одночасно з традиційними експериментами на лабораторних тваринах використовують альтернативні тести *in vitro* [78, 96, 194, 222, 223, 337, 382, 388].

Порівняльні дослідження дозволили зробити висновок, що моделі й методи *in vitro* є достатньо точними і швидкими в проведенні експерименту й економічно рентабельними з прогнозуванням гострої системної токсичності для людини [78]. Перспективність досліджень *in vitro* на сьогоднішній день пов'язують також із гуманним ставленням до теплокровних тварин і скороченням їх кількості в наукових експериментах. Результати досліджень низки вчених показали добру кореляцію між базальною цитотоксичністю LC_{50} *in vitro* і даними LD_{50} , визначеними на щурах, а також між базальною токсичністю й летальними концентраціями в крові для людини [78, 96]. Потенційну протипухлинну дію також вивчають на ракових клітинах людини *in vitro* [194, 314].

Для вивчення біосумісності ПДР проводять дослідження, серед яких поширеними є визначення цитотоксичної активності на культурі клітин *in vitro* за допомогою тестів із МТТ і НЧ [237, 238], а також визначення активності каспази 3 [289]. Проте залишається нез'ясованим питання, на скільки біонесумісність притаманна кожному окремому чиннику чи їхній комбінації.

7.1 Характеристика перитонеальних діалізних розчинів для досліджень *in vitro*

Лінії культури клітин *Vero* (клітини нирки зеленої мавпи) і фібробласти мишей L-929 найширше застосовують у вивченні цитотоксичності різних речовин і препаратів [96, 189, 237–239]. Метод із використанням фібробластів мишей L-929 є міжнародним методом, що застосовують як першу лінію в скринінгу виявлення основної цитотоксичності, а також як швидкий метод визначення цитотоксичності ПДР [237].

Загальну цитотоксичність, як несприятливий вплив на структуру й властивості клітин, оцінюють за їхньою здатністю до виживання, проліферації та функціональної активності. На клітинному рівні виділяють три основні механізми токсичної дії: пошкодження клітинних мембран, порушення процесів метаболізму й регуляції поділу клітин [192, 194, 267, 323, 337]. Вибір клітин-мішеней залежить від очікуваної дії речовини чи препарату. Дослідження безпосередньо на культурі клітин людини спрощує екстраполяцію даних і прогнозування токсичності речовини щодо організму людини або фармакологічних властивостей ЛЗ [404].

Кожен метод визначення цитотоксичності має свої особливості, що допомагає вивчати на які ланки метаболізму, органели чи функції клітини впливає той чи інший препарат, що добре демонструє рис. 7.1.

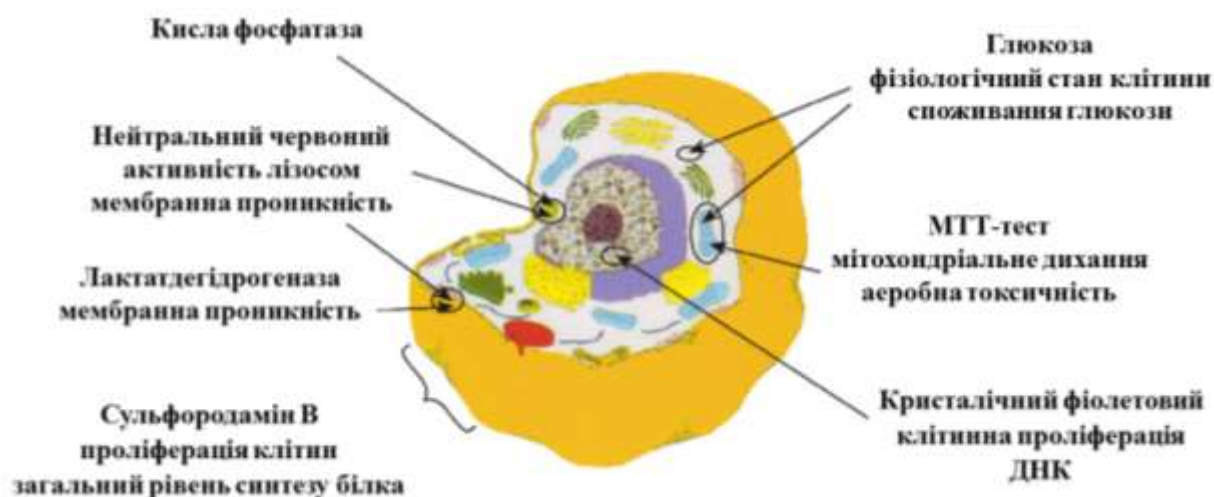


Рисунок 7.1 – Біологічні тест-системи для визначення цитотоксичної дії речовин (за даними «MQA Laboratories/Micelular Cell Biology & Virology Testing/Cytotoxicity/Cell Culture/Cell Line Generation») [415].

Важливим етапом оцінки безпеки активних субстанцій і ЛЗ на доклінічному етапі їх дослідження в рамках системи належної лабораторної практики є визначення цитотоксичності в умовах *in vitro* на культурі клітин.

Метою цих досліджень було визначення цитотоксичної активності розроблених ПДР із різним вмістом глюкози, натрію лактату, ПДГ і значеннями рН в умовах *in vitro* на культурі клітин лінії *Vero* й *HepG2*, порівняння отриманих результатів експерименту з літературними даними, проведення кореляції між

життєздатністю клітин і значенням рН розчинів, ПДГ за величиною оптичної густини за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання розчинів (від 272 нм до 285 нм), вмістом глюкози й натрію лактату та взаємозв'язку між життєздатністю клітин у трьох тестах (визначення аеробної токсичності, здатності синтезувати білок і лізосомальної активності).

Об'єктом дослідження в умовах *in vitro* були клітини нирки африканської зеленої мавпи (лінія *Vero*), отримані з Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, і клітини лінії *HepG2* з клітинного банку Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України.

Лінія *Vero* є однією з найбільш часто використовуваних безперервних клітинних ліній ссавців у мікробіології, молекулярній і клітинній біології для оцінки впливу речовин на клітини ссавців [189].

Клітинну лінію *HepG2* було отримано з печінки хворого на гепатокарциному. За морфологією ці клітини є епітеліальними й використовують як альтернативну модель *in vitro* замість гепатоцитів людини для дослідження метаболізму печінки й токсичності ксенобіотиків, оскільки за правильних умов культивування *HepG2* показують обмежені гепатоцитні функції [192].

У дослідженнях використовували розчин натрію хлориду ізотонічний і лабораторні серії ПДР, склад яких наведений у табл. 7.1.

Таблиця 7.1 – Склад розчинів для досліджень *in vitro*

Номер зразка	Концентрація йонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л
	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ CH(OH)COO ⁻	
1	2	3	4	5	6	7
0	154	—	—	154	—	—
1 (10413)	132	1,25	0,25	95	40	15,0
2 (20413)	132	1,25	0,25	95	40	42,5
3 (30513)	132	1,25	0,25	95	40	15,0
4 (40513)	132	1,25	0,25	95	40	42,5
5 (10415)	132	1,25	0,25	100	35	15,0
6 (20415)	132	1,25	0,25	100	35	25,0
7 (30415)	132	1,25	0,25	100	35	42,5
8 (21116)	132	1,25	0,25	95	40	42,5
9 (10117)	132	1,25	0,25	95	40	25,0

Вміст ПДГ оцінювали за значенням оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм. Оптичну густину розчинів визначали на спектрофотометрі «Optizen POP» виробництва «Mecasys Co. Ltd.», Корея. Значення рН досліджуваних розчинів до і після стерилізації вимірювали на рН-метрі «рН-150 М» (Білорусь) в інтервалі температур від 20 °С до 25 °С, за винятком серій 21116 і 10117, значення рН яких до стерилізації визначали на рН-метрі «Aquilon» (Російська Федерація). рН-метри калібрували за допомогою буферних розчинів зі значеннями рН 4,01, 6,87 і 9,18 [74, 77, 78, 268]. Фізико-хімічні властивості досліджуваних розчинів наведено в табл. 7.2.

Між зменшенням величини рН і збільшенням оптичної густини простерилізованих розчинів за довжини хвилі 228 нм спостерігали сильну негативну кореляцію ($r=-0,948$), яку можна пояснити так: деградація глюкози відбувається одночасно як шляхом циклізації її молекули, так і фрагментації під час стерилізації глюкозовмісних розчинів (рис. 7.2), що супроводжується наростанням оптичної густини за довжини хвилі 228 нм і зменшенням показника рН простерилізованих розчинів [267].

Рисунок 7.2 – Взаємозв'язок величини рН досліджуваних простерилізованих ПДР з їхньою оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм.

Таблиця 7.2 – Фізико-хімічні показники досліджуваних розчинів

Показник	Номер лабораторної серії									
	0	10413	20413	30513	40513	10415	20415	30415	21116	10117
рН до стерилізації	–	5,71	5,73	5,72	5,68	5,73	5,72	5,73	5,59	5,43
рН після стерилізації	5,11	5,77	5,37	5,44	5,25	5,70	5,42	5,64	5,57	5,43
Оптична густина за $\lambda=228$ нм	0,038	0,340	1,081	0,877	1,587	0,294	0,733	0,349	0,668	0,851
Оптична густина у максимумі в діапазоні від 272 нм до 285 нм	макс, відс, 0,002 при 273–286 нм	макс, відс, 0,043-0,034 при 273–286 нм	0,923	0,686	1,695	макс, відс, 0,027–0,022 при 273–286 нм	0,483	макс, відс, 0,074–0,063 при 273–286 нм	0,262	0,457
Вміст хлоридів, ммоль/л, $X \pm SD$	152±0	95,75±0,35	94,63±0,25	96,5±0	94,5±0,71	100,75±0,35	100,17±0,29	99,65±0,21	99,0±0,41	99,75±0,23
Вміст хлоридів від номінального, (95–105 %)	98,7	100,79	99,61	101,58	99,47	100,75	100,17	99,65	104,21	105,0

У доступній літературі відсутня інформація щодо порівняння життєздатності клітин *Vero* й *HepG2* за наявності нерозведених і розведених розчинів для ПД у різних розведеннях, вивчення життєздатності цих розчинів у тесті із СРБ, порівняльні дані життєздатності різних клітин, визначеної декількома тестами. Тому експериментальні дослідження було спрямовано на вивчення й порівняння життєздатності клітин лінії *Vero* і *HepG2*, визначеної трьома тестами (МТТ, НЧ і СРБ) за наявності нерозведених і розведених розчинів, а також простеження кореляцій між життєздатністю клітин і значенням рН, оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання розчину, концентрацією глюкози моногідрату й натрію лактату.

7.2 Визначення життєздатності клітин у МТТ-тесті

По 100 мкл суспензії клітин у концентрації 1×10^5 клітин/мл вносили у кожную лунку 96-лункового планшета й інкубували протягом 24 год для адгезії клітин і утворення моношару в лунках. Середовище видаляли, потім у кожную дослідну лунку вносили по 100 мкл ізотонічного розчину натрію хлориду або ПДР у двох повторях. У контрольні лунки додавали по 100 мкл культурального середовища без ПДР. Планшети інкубували в CO₂-інкубаторі за температури 37 °С упродовж 24 год.

50 мг МТТ (Sigma) розчиняли в 10 мл розчину Хенкса й фільтрувати крізь стерильний целюлозно-ацетатний мембранний фільтр (розчин МТТ). Після припинення інкубації в кожную лунку вносили по 10 мкл розчину МТТ та інкубували протягом 3 год у CO₂-інкубаторі, після чого планшети центрифугували протягом 5 хв за швидкості 1500 об/хв, потім видаляли з лунок надосадову рідину й додавали у кожную лунку по 50 мкл диметилсульфоксиду (Sigma) для розчинення кристалів формагану. Планшети витримували за кімнатної температури протягом 30 хв, потім визначали оптичну густину вмісту лунок за довжини хвилі 540 нм за допомогою мультилункового спектрофотометра Tecan's Sunrise absorbance microplate reader, Австрія.

Результати дослідження впливу ізотонічного розчину натрію хлориду й ПДР на культуру клітин лінії *Vero* подано в табл. 7.3.

Таблиця 7.3 – Результати життєздатності *Vero* клітин

Показник	Номер лабораторної серії									
	0	10413	20413	30513	40513	10415	20415	30415	21116	10117
Тест із МТТ										
Нативний розчин	24,69 ± 0,52	16,08 ± 0,58	15,21 ± 0,17	12,72 ± 0,58	13,94 ± 0,06	11,86 ± 0,29	15,04 ± 2,31	13,42 ± 0,46	14,11 ± 0,46	13,24 ± 0,17
Розведення 3 до 1	63,44 ± 7,46	63,50 ± 0,58	57,66 ± 2,26	62,74 ± 2,49	57,66 ± 6,53	61,99 ± 0,12	61,07 ± 3,59	56,67 ± 0,3	57,66 ± 2,26	54,07 ± 5,03
Розведення 2 до 1	67,08 ± 1,73	66,68 ± 2,49	64,48 ± 0,98	63,32 ± 0,98	63,21 ± 2,72	65,06 ± 1,33	63,78 ± 1,10	63,90 ± 0,29	60,55 ± 3,06	65,92 ± 1,27
Розведення 1 до 1	75,47 ± 2,37	67,19 ± 2,89	67,83 ± 0,17	69,79 ± 1,33	72,86 ± 1,01	70,78 ± 0,35	72,29 ± 0,92	67,08 ± 4,39	73,21 ± 1,50	69,34 ± 2,49
Розведення 1 до 2	95,30 ± 1,74	94,90 ± 1,21	97,04 ± 0,58	94,95 ± 0,58	89,20 ± 1,16	87,67 ± 1,16	88,07 ± 0,87	89,69 ± 0,98	87,67 ± 1,15	89,98 ± 1,50
Тест із НЧ										
Нативний розчин	31,79 ± 0,20	17,05 ± 0,86	18,56 ± 1,32	19,09 ± 1,32	21,59 ± 1,97	16,32 ± 1,32	16,85 ± 0,66	16,85 ± 0,66	19,87 ± 0,66	27,25 ± 1,32
Розведення 3 до 1	51,86 ± 6,05	59,23 ± 5,26	50,02 ± 7,24	52,65 ± 2,11	45,01 ± 3,42	36,39 ± 1,91	52,12 ± 0,39	59,82 ± 0,72	59,62 ± 3,82	40,41 ± 3,69
Розведення 2 до 1	75,29 ± 1,05	64,49 ± 1,18	73,58 ± 1,97	72,59 ± 0,33	65,09 ± 0,46	66,27 ± 3,22	65,28 ± 5,53	71,80 ± 2,96	67,31 ± 1,32	68,77 ± 9,81
Розведення 1 до 1	84,30 ± 1,91	81,15 ± 2,83	83,84 ± 0,13	91,35 ± 1,32	78,78 ± 1,78	81,21 ± 0,79	88,25 ± 2,70	89,96 ± 2,04	88,58 ± 2,24	74,23 ± 3,16
Розведення 1 до 2	96,08 ± 1,32	97,47 ± 0,07	91,67 ± 0,99	90,95 ± 0,13	88,06 ± 0,13	95,03 ± 0,26	92,60 ± 0,59	98,52 ± 0,33	92,33 ± 0,46	87,00 ± 0,66
Тест із СРБ										
Нативний розчин	37,44±0,21	29,52±0,35	31,12±0,56	33,41±1,46	35,08±0,35	29,32±0,0	37,58±0,07	35,36±0,21	32,23±0,28	31,12±0,14
Розведення 3 до 1	61,13±1,39	47,52±0,42	56,27±0,69	38,35±1,39	39,25±0,35	43,56±0,49	42,10±0,42	32,65±0,42	38,83±0,07	40,15±0,42
Розведення 2 до 1	55,44±2,22	48,84±4,93	43,42±2,57	46,68±4,72	38,07±3,06	45,78±5,63	44,67±3,96	42,17±0,49	39,32±2,08	39,04±1,25
Розведення 1 до 1	77,39±3,33	67,94±2,64	62,38±2,36	54,25±1,32	67,04±2,01	60,16±4,31	59,67±1,46	63,01±0,76	51,48±2,85	64,05±2,7
Розведення 1 до 2	77,11±4,31	66,83±2,22	88,85±4,10	74,12±2,57	62,04±4,93	55,51±5,49	78,29±4,10	62,87±0,35	61,34±2,01	53,49±1,53

Нерозведені досліджувані розчини проявляли сильну цитотоксичну активність щодо клітин лінії *Vero*. Кількість життєздатних клітин після 24-годинної інкубації була в межах від 12 % до 16 % проти 25 % життєздатності клітин за наявності 0,9 % розчину натрію хлориду. Водночас найбільшу цитотоксичну активність було визначено для розчину лабораторної серії 10415, оскільки після його впливу залишилось $(11,86 \pm 0,29)$ % живих клітин, а найменшу – для зразка серії 10413, оскільки залишилося $(16,08 \pm 0,58)$ % живих клітин [77, 264, 267, 268].

Усі досліджувані розчини (розчини для ПД й ізотонічний розчин натрію хлориду) в розведенні 3:1 (3 частини препарату й 1 частина середовища для культивування) проявляли дещо меншу цитотоксичну дію (кількість життєздатних клітин була в межах від 54 % до 64 % [77, 267]).

За дії розчинів у розведенні 2:1 (2 частини препарату й 1 частина середовища для культивування клітин) кількість життєздатних клітин була в межах від 61 % до 67 %. Після розведення розчинів середовищем для культивування клітин у співвідношенні 1:1 визначено ще меншу їхню цитотоксичну дію, оскільки після інкубації залишилось від 67 % до 75 % життєздатних клітин [77, 267].

У розведенні 1:2 (1 частина препарату й 2 частини середовища для культивування) зразки виявляли незначну цитотоксичну дію, за такого розведення кількість життєздатних клітин лінії *Vero* була найвищою (від 88 % до 97 %).

Отже, після розведення розчинів культуральним середовищем різниця в життєздатності клітин між розчинами для ПД і 0,9 % розчином натрію хлориду ставала менш помітною або й непомітною.

Після дії ПДР на клітини *HepG2* залишилося від 10,58 % до 16,06 % життєздатних клітин проти 24,80 % для ізотонічного розчину натрію хлориду. Спостерігали ті самі закономірності, що і для клітин *Vero*: найбільшу цитотоксичну активність було визначено для розчину лабораторної серії 10415; життєздатність суттєво зростала після розведення розчинів живильним середовищем і досягла значень від 77 % до 88 % після розведення 1:2 (1 частина препарату й 2 частини середовища для культивування) (табл. 7.4) [274].

7.3 Вивчення життєздатності клітин у тесті з нейтральним червоним

Для дослідження суспензію клітин у концентрації 1×10^5 клітин/мл вносили по 100 мкл у кожен лунку 96-лункового планшета й інкубували протягом 24 год для адгезії клітин та утворення моношару в лунках. Середовище видаляли, потім у кожен лунку вносили по 100 мкл ізотонічного розчину натрію хлориду або ПДР і їхніх відповідних розведень у двох повторах. У контрольні лунки додавали по 100 мкл культурального середовища. Планшети інкубували в CO_2 -інкубаторі за температури 37°C упродовж 24 год.

Після культивування з кожної лунки обережно відбирали середовище, промивали клітини 150 мкл теплового буферного розчину. Далі до кожної лунки додавали по 100 мкл робочого розчину НЧ й інкубували протягом 3 год у термостаті, після чого видаляли розчин НЧ і промивали лунки 150 мкл фосфатного буферу. Після видалення буферного розчину до лунок додавали по 150 мкл екстрагувального розчину й обережно струшували планшет на шейкері протягом 10 хв. Визначали оптичну густину вмісту лунок за довжини хвилі 540 нм на мультилунковому спектрофотометрі Tecan's Sunrise absorbance microplate reader (Австрія).

У тесті з НЧ також визначено, що досліджувані розчини чинили негативну дію на проникність мембран і функціонування лізосом клітин *Vero* й *HepG2* (табл. 7.3 і табл. 7.4)

Життєздатність клітин *Vero* була в межах від 16 % до 27 % проти 32 % за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду. Найбільшу цитотоксичну дію у нативній концентрації проявляв також зразок лабораторної серії 10415: за його впливу кількість життєздатних клітин лінії *Vero* становила $(16,32 \pm 1,32) \%$ [267]. Найменшу цитотоксичну дію проявляли зразки лабораторних серій 21116 і 10117 – $(19,87 \pm 0,66) \%$ і $(27,25 \pm 1,32) \%$ відповідно.

Таблиця 7.4 – Результати життєздатності *HerG2* клітин

Показник	Номер лабораторної серії									
	0	10413	20413	30513	40513	10415	20415	30415	21116	10117
	Тест із МТТ, %									
Нативний розчин	24,80±0,44	16,06±0,40	15,06±0,29	13,37±0,04	12,27±0,15	10,58±0,11	11,32±0,07	10,69±0,12	16,06±0,04	11,13±0,11
Розведення 3 до 1	60,62±1,77	53,51±0,88	50,45±1,49	54,37±0,87	47,42±0,75	57,04±0,57	52,38±0,75	47,53±2,47	53,40±0,91	50,21±0,17
Розведення 2 до 1	68,04±2,52	62,17±1,52	58,47±1,53	68,04±0,72	55,77±0,77	64,54±0,71	59,80±1,66	59,71±1,61	57,92±1,07	58,47±1,05
Розведення 1 до 1	72,89±1,42	72,75±0,93	64,89±0,56	68,50±2,22	65,89±0,51	65,91±0,56	69,36±0,92	70,79±0,56	67,21±0,63	68,17±0,60
Розведення 1 до 2	87,74±0,44	82,26±0,48	80,28±0,70	79,32±0,40	78,15±0,55	76,75±0,48	82,30±0,51	85,86±0,77	83,29±0,62	83,15±0,37
	Тест із НЧ, %									
Нативний розчин	22,54±1,86	15,73±1,38	17,72±1,27	17,28±0,69	20,10±2,10	14,49±0,39	17,32±0,61	14,49±1,62	17,19±1,35	17,23±1,53
Розведення 3 до 1	44,18±1,07	42,05±3,49	44,37±4,70	42,75±2,80	28,70±3,19	40,36±3,66	23,70±1,58	24,74±1,73	31,67±12,59	39,97±2,63
Розведення 2 до 1	77,48±0,70	63,79±6,96	46,89±2,12	58,59±8,39	56,40±5,68	48,38±1,64	45,47±1,80	43,15±2,09	43,31±2,74	41,45±3,65
Розведення 1 до 1	80,73±2,83	75,36±5,60	72,94±6,71	76,82±8,80	70,99±5,56	59,49±3,23	66,38±2,38	63,66±4,53	61,38±5,18	54,85±3,16
Розведення 1 до 2	89,35±3,05	89,52±4,39	85,46±4,10	82,63±6,52	79,09±7,23	88,06±8,31	86,47±6,35	78,71±4,01	74,41±3,29	72,02±1,50
	Тест із СРБ, %									
Нативний розчин	37,05±0,26	21,16±0,31	35,56±0,06	33,39±0,17	28,48±0,09	16,48±0,06	29,37±0,41	20,67±0,06	31,66±0,14	26,11±0,14
Розведення 3 до 1	75,67±1,00	71,51±2,58	71,45±0,33	66,26±0,96	65,62±0,79	68,56±1,73	67,73±3,28	68,61±0,86	56,99±1,31	52,52±0,80
Розведення 2 до 1	80,09±0,42	75,39±0,33	68,51±0,71	72,61±1,42	71,16±0,17	69,23±0,92	65,26±1,22	69,27±1,80	62,97±0,36	63,89±0,75
Розведення 1 до 1	95,48±0,42	93,01±1,13	87,68±0,23	85,42±2,06	79,07±0,39	84,28±1,68	76,36±1,53	77,94±2,68	71,49±1,67	71,41±3,02
Розведення 1 до 2	99,74±0,08	98,91±0,21	89,80±0,23	87,74±0,11	82,30±1,54	87,10±0,22	88,35±1,22	81,62±0,22	83,43±0,34	81,93±0,20

Після розведення розчинів культуральним середовищем різниця в життєздатності клітин між розчинами для ПД і 0,9 % розчином натрію хлориду ставала також менш помітною. Усі розчини в розведенні 3:1 (3 частини препарату й 1 частина середовища для культивування) проявляли дещо меншу цитотоксичну дію. Кількість життєздатних клітин була в межах від 36 % до 60 % [267].

Кількість життєздатних клітин була визначена в межах від 65 % до 75 % після розведення розчинів 2:1 (2 частини препарату й 1 частина середовища для культивування клітин).

Після розведення розчинів середовищем для культивування клітин у співвідношенні 1:1 визначено ще меншу цитотоксичну дію. Після інкубації залишалось від 74 % до 91 % життєздатних клітин, а у розведенні 1:2 (1 частина препарату і 2 частини середовища для культивування) зразки не виявляли цитотоксичної дії – кількість життєздатних клітин лінії *Vero* була найвищою (від 87 % до 99 %) (табл. 7.3).

Після дії ПДР на клітини *HepG2* залишилося від 14,49 % до 17,72 % життєздатних клітин проти 22,54 % для ізотонічного розчину натрію хлориду. Спостерігали ті самі закономірності, що і для клітин лінії *Vero*: найвищу цитотоксичну активність виявлено для розчину лабораторної серії 10415; життєздатність суттєво зростала після розведення розчинів живильним середовищем і досягла значень від 72 % до 90 % (1 частина препарату й 2 частини середовища для культивування) (табл. 7.4) [274].

7.4 Визначення життєздатності клітин у тесті із сульфородаміном Б

У доступній літературі не знайдено інформації про тестування ПДР зі СРБ *in vitro*. Тому проводили дослідження з використанням двох типів клітин за наявності СРБ.

Суспензію клітин у концентрації 1×10^5 клітин/мл вносили по 100 мкл у кожен лунку 96-лункового планшета й інкубували клітини 24 год для адгезії та утворення моношару в лунках. Середовище видаляли, потім у кожен лунку вносили по 100 мкл

ізотонічного розчину натрію хлориду або ПДР у двох повторах. У контрольні лунки додавали по 100 мкл культурального середовища без ПДР. Планшети інкубували в CO₂-інкубаторі за температури 37 °С упродовж 24 год.

Після припинення інкубації з кожної лунки обережно видаляли культуральне середовище й промивали лунки теплим фосфатним буферним розчином для видалення білків із культурального середовища, які можуть істотно впливати на результати експерименту. Потім додавали 10 % розчин трихлороцтової кислоти на фізіологічному розчині для фіксації клітин і витримували протягом 1 год у холодильнику за температури 4 °С. Після закінчення фіксації планшети обережно промивали проточною водою та висушували на фільтрувальному папері. Для фарбування додавали 0,4 % розчин СРБ і витримували за кімнатної температури протягом 60 хв. Для видалення барвника тричі промивали 1 % розчином оцтової кислоти. Потім до кожної лунки додавали по 100 мкл 10 мМоль розчину Trise-base для розчинення барвника, витримували на шейкері протягом 15 хв за швидкості до 250 об/хв. Визначали оптичну густину вмісту лунок за довжини хвилі 540 нм за допомогою мультилуноквого спектрофотометра Tecan's Sunrise absorbance microplate reader, Австрія.

У тесті із СРБ виявлено, що досліджувані розчини для ПД й ізотонічний розчин натрію хлориду також також чинили негативну дію на синтез протеїнів і здатність клітин до проліферації.

Життєздатність клітин лінії *Vero* була в межах від 29,32 % до 37,58 % порівняно з 37,44 % життєздатності за наявності 0,9 % розчину натрію хлориду. Найбільшу цитотоксичну дію у нативній концентрації виявляв зразок лабораторної серії 10415: за його впливу кількість життєздатних клітин лінії *Vero* становила $(29,32 \pm 0,0)$ %. Найменшу цитотоксичну дію проявляли зразки лабораторних серій 40513, 20415 і 30415 – $(35,08 \pm 0,35)$ %, $(37,58 \pm 0,07)$ % і $(35,36 \pm 0,21)$ % відповідно [78, 264].

Усі досліджувані розчини для ПД й ізотонічний розчин натрію хлориду в розведенні 3:1 (3 частини зразка й 1 частина середовища для культивування) і 2:1 (2 частини зразка й 1 частина середовища для культивування) проявляли меншу цитотоксичну дію (у межах від 32,65 % до 61,13 % і від 38,07 % до 55,44 % відповідно [78]).

Розведення зразків середовищем для культивування клітин у співвідношенні 1:1 і 1:2 чинили ще меншу цитотоксичну дію. Так, після 24-х годинної інкубації з розчинами в розведеннях 1:1 і 1:2 залишалось від 51,48 % до 77,39 % і від 53,49 % до 88,85 % життєздатних клітин (табл. 7.3) [78, 274].

Після дії ПДР на клітини *HepG2* залишилось від 16,48 % до 35,56 % життєздатних клітин проти 37,05 % для ізотонічного розчину натрію хлориду. Водночас спостерігали ті самі закономірності, що і для клітин *Vero*: найвищу цитотоксичну активність було визначено для розчину серії 10415; життєздатність суттєво зростала після розведення розчинів живильним середовищем і досягла значень від 82 % до 100 % після розведення зразків культуральним середовищем у співвідношенні 1:2 (1 частина розчину плюс 2 частини середовища) [274].

Проведені дослідження також показали, що найвищу життєздатність двох типів клітин спостерігали в тесті із СРБ (табл. 7.3 і 7.4) [274], що узгоджується з дослідженнями для цисплатину на ракових клітинах яйників [347].

7.5 Узагальнення результатів досліджень для трьох тестів

Результати дослідження цитотоксичності дозволяють зробити висновки, що цитотоксична дія досліджуваних ПДР була найбільшою в МТТ-тесті й найменша в тесті із СРБ, а також те, що нерозведені ізотонічний розчин натрію хлориду й ПДР проявляли виразнішу цитотоксичну дію, ніж після їх розведення. Отже, можна стверджувати, що досліджувані зразки чинили найбільшу негативну дію на мітохондрії та метаболічну активність клітин і найменшу дію на проліферативну

функцію клітин і синтез білка. Розведення досліджуваних розчинів культуральним середовищем сприяли зростанню кількості життєздатних клітин, що можна пояснити позитивним впливом на клітини зменшення осмолярності, вмісту ПДГ, концентрації глюкози й натрію лактату і підвищення рН в інкубаційних пробах [77].

Проведені дослідження підтверджують нашу гіпотезу про негативний вплив саме комбінації чинників, зокрема кислих значень рН розчинів (від 5,11 до 5,77), ПДГ, високого вмісту глюкози, натрію лактату й підвищеної осмолярності на біосумісність розчинів для ПД *in vitro*, оскільки життєздатність клітин двох типів за наявності нативного ізотонічного розчину натрію хлориду в трьох тестах була вищою проти життєздатності за наявності нативних ПДР. Порівняно низьку життєздатність клітин за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду можна пояснити, зокрема, його низьким показником рН (5,11) [264].

Низьке значення життєздатності клітин за наявності всіх зразків можна інтерпретувати таким чином. Зазвичай, термічну стерилізацію традиційних ПДР проводять при їхньому значенні рН 5,5 протягом від 15 хв до 60 хв за температури 121 °С [237, 254, 338, 377, 404]. Значення рН цих розчинів після стерилізації лежить у межах від 5 до 6 [237, 239, 338]. Згідно з власними дослідженнями величина рН простерилізованих розчинів було більшою за 5,5, якщо значення рН розчину до стерилізації було вище 5,5 [57, 59, 74, 268]. За літературними даними, при значенні рН 5,5 спостерігається повне інгібування росту клітин, тим часом, як натрію лактат при нейтральному значенні рН не призводив до суттєвих побічних ефектів [313, 401]. З цієї причини Witowski і співавт. досліджували інгібуючий вплив ПДР, попередньо нейтралізованих 0,1 М розчином натрію гідрокарбонату до рН=7,3, на життєздатність людських перитонеальних мезотеліальних клітин [404].

Літературні дані також вказують на пригнічення росту планктонних мікроорганізмів, зокрема *Coagulase negative Staphylococci* і *Pseudomonas aeruginosa*, під впливом традиційних і біосумісніших розчинів для ПД. Ці штами утворюють біоплівку за наявності ПДР [365]. Пригнічення росту мікроорганізмів пов'язують із бактеріостатичними властивостями розчинів для ПД, спричинених підвищеною

осмолярністю, наявністю ПДГ з протибактерійними властивостями, зокрема метилглюксалем, і високим вмістом глюкози [229]. Проведені власні дослідження у медичному університеті м. Люблін (Польща) підтвердили пригнічення росту мікроорганізмів за наявності глюкозовмісних розчинів для ПД.

На підставі даних літератури і власних досліджень можна зробити висновок, що при тривалому зберіганні нерозведені розчини для ПД і розчини, що містять живильне середовище в співвідношенні 1:1, наділені токсичним ефектом стосовно живих клітин. Попередня нейтралізація розчинів до рН 7,3 для досліджень *in vitro* й додавання живильного середовища у великих кількостях нівелюють вплив кислого середовища на цитотоксичність ПДР [403]. У реальних умовах застосування традиційні слабокислі розчини для ПД мають прямий контакт з очеревиною протягом певного часу. Як зазначає Ortiz і співавт., після введення традиційних розчинів для ПД у перитонеальну очеревину їхнє значення рН досягає 7,0 протягом 30 хв і 7,3 протягом часу 90–120 хв [338]. Тому, на нашу думку, дослідження *in vitro* доцільно проводити без нейтралізації і розведення живильним середовищем.

На підставі отриманих експериментальних даних визначено, що досліджувані ПДР негативно впливали на метаболічну активність клітин, проникність мембран, активність лізосом і здатність клітин до синтезу білків. Рівні життєздатності двох типів клітин розташовуються в порядку зменшення залежно від тесту таким способом: СРБ > НЧ > МТТ. Наші результати показують, що такий порядок вказує на те, що метаболічна активність клітин є найуразливішою до дії ПДР та/або *Vero* й *HerpG2* мають відносно низькі рівні ферментів і відповідно низьку метаболічну активність *in vitro* [268].

Наші дослідження узгоджуються з даними Perez і співавт., які заявили про те, що значення IC_{50} сполук, протестованих із використанням СРБ- і МТТ-тестів, були дещо вищими в першому згаданому тесті [347]. Імовірно, це явище можна пояснити тим, що МТТ-тест виявляє тільки метаболічно активні клітини, тоді як метод із СРБ визначає життєздатність клітин за кількістю білка і не розрізняє життєздатних клітин від мертвих [296, 398, 399].

7.6 Кореляційний аналіз між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів

Кореляції проводили між життєздатністю клітин і значенням рН розчинів, оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрацією глюкози моногідрату й натрію лактату, оскільки ці фізико-хімічні показники якості є критичними для якості і безпечності розчинів для ПД.

Кореляційний аналіз між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів було проведено для дев'яти і восьми точок у зв'язку з тим, що для розрахунку за вісьмома точками не враховували зразка серії 10415, оскільки при найвищому значенні рН і майже відсутності ПДГ життєздатність клітин була найнижчою. Для розрахунку всіх кореляцій також не враховували ізотонічного розчину натрію хлориду.

Для восьми точок коефіцієнт кореляції між зростанням життєздатності клітин *Vero* у МТТ-тесті і збільшенням рН розчинів після стерилізації було визначено як 0,32 (рис. 7.3) [267]. Такий кореляційний зв'язок між величинами характеризують як слабкий позитивний, проте очікуваний. Неочікувані вищі значення коефіцієнтів кореляції з протилежним знаком -0,38 і -0,42 виявлено між зменшенням життєздатності в тесті із СРБ і НЧ відповідно і збільшенням показника рН простерилізованих розчинів. Такі кореляційні зв'язки між величинами характеризують як слабкі негативні.

Для дев'яти точок коефіцієнт кореляції між зменшенням життєздатності клітин *Vero* у МТТ-тесті й підвищенням рН розчинів після стерилізації був неочікувано дуже слабкий ($r=-0,02$). Суттєво вищі значення коефіцієнтів кореляції за значенням, але також неочікувані і за знаком, -0,50 і -0,50, було визначено між зменшенням життєздатності в тестах із СРБ і НЧ відповідно й збільшенням показника рН розчину після стерилізації [267, 268]. Такі кореляційні зв'язки між величинами характеризують як слабкі, майже середні позитивні (рис. 7.3).

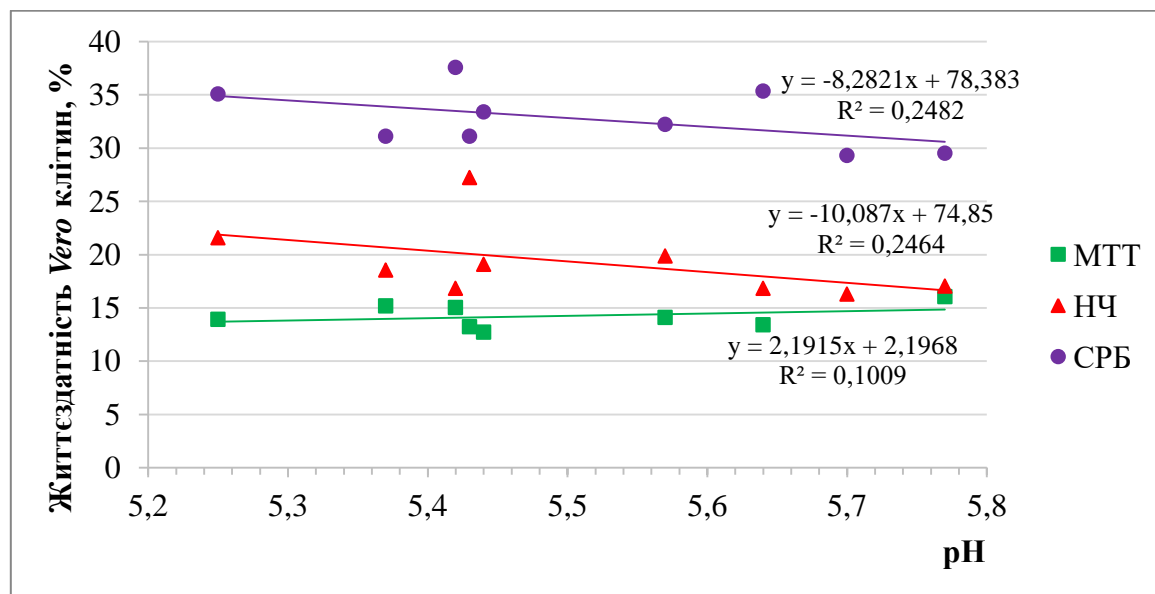


Рисунок 7.3 – Оцінка життєздатності клітин *Vero* залежно від показника рН розчинів у трьох тестах

Для восьми точок коефіцієнт зв'язку між зменшенням життєздатності *HerG2* клітин у МТТ-тесті та збільшенням рН розчинів після стерилізації був неочікувано слабкий ($r=0,35$) (рис. 7.4). Суттєво вищі значення коефіцієнтів кореляції за значенням, але також неочікувані за знаком, $-0,86$ і $-0,64$, було виявлено між зменшенням життєздатності в тестах із НЧ і СРБ відповідно й підвищенням рН розчину після стерилізації. Такі кореляційні зв'язки між величинами характеризують як сильні й середні негативні (табл. 7.5).

Для дев'яти точок коефіцієнт зв'язку між зменшенням життєздатності *HerG2* клітин у МТТ-тесті та збільшенням рН простерилізованих розчинів був неочікувано дуже слабкий ($r=0,13$) (рис. 7.4). Суттєво вищі значення коефіцієнтів кореляції за значенням, але також неочікувані і за знаком, $-0,88$ і $-0,72$, було визначено між зменшенням життєздатності в тестах із НЧ і СРБ відповідно і збільшенням рН розчину [274]. Такі кореляційні зв'язки між величинами характеризують як сильні негативні (рис. 7.4, табл. 7.5).

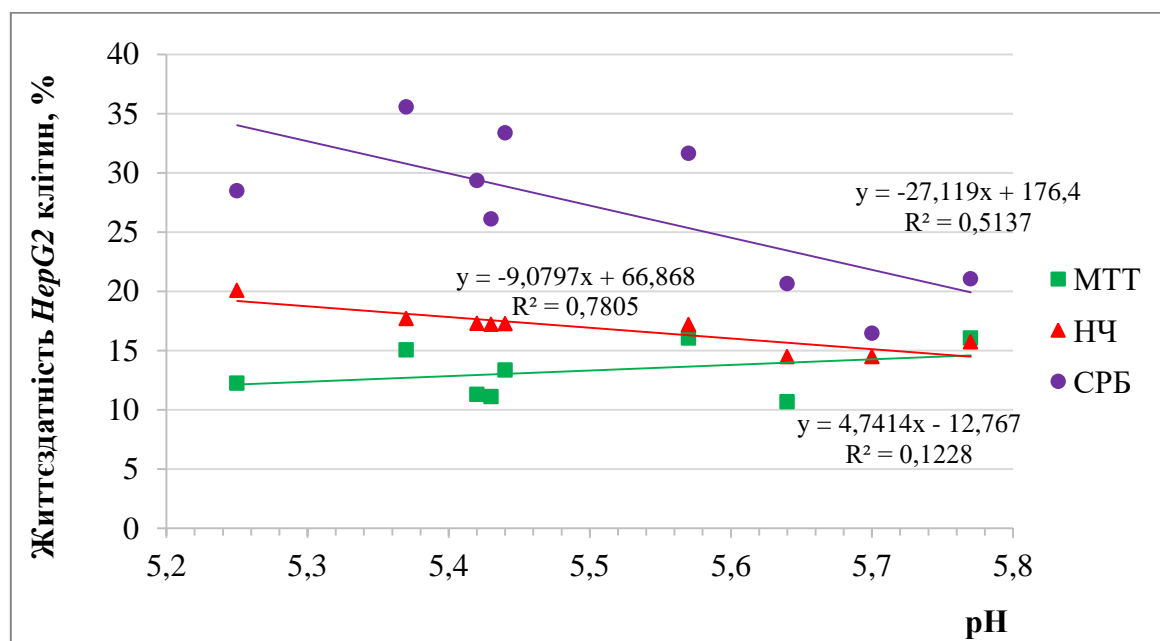


Рисунок 7.4 – Оцінка життєздатності клітин *HepG2* залежно від показника рН простерилізованих розчинів у трьох тестах

Отже, порівняльний аналіз життєздатності клітин *HepG2* і *Vero* показав, що існували очікувані позитивні слабкі кореляції (0,35 і 0,32) між життєздатністю і показником рН у МТТ-тесті для 8 точок (чим вище значення рН розчинів, тим більша життєздатність клітин), а також неочікувані негативні кореляції для 9 точок у НЧ- (-0,88 і -0,50) і СРБ-тестах (-0,72 і -0,50) відповідно (рис. 7.3, 7.4 і табл. 7.5) [267, 274].

Узагальнений зв'язок між життєздатністю клітин двох типів і значенням рН наведено в табл. 7.5 [77, 265, 271].

Таблиця 7.5 – Зв'язок між життєздатністю клітин і значенням рН розчинів

Тест	Тип клітин			
	<i>Vero</i>		<i>HepG2</i>	
	9 точок	8 точок	9 точок	8 точок
МТТ	-0,02	0,32	0,13	0,35
НЧ	-0,50	-0,42	-0,88	-0,86
СРБ	-0,50	-0,38	-0,72	-0,64

Як свідчать дані табл. 7.5, для двох типів клітин у тестах із НЧ і СРБ спостерігали негативні кореляції (слабкі, середні і навіть сильні). Це вказує на те, що цими тестами не коректно вивчати біосумісність ПДР за показником «рН розчину», оскільки простежували негативний неочікуваний зв'язок: чим вище значення рН, тим нижча життєздатність клітин. Для обох типів клітин у МТТ-тесті при восьми точках спостерігали позитивні слабкі кореляції, що свідчить про те, що такий тест дає змогу вивчати біосумісність ПДР за показником рН. Проте кількість точок впливає на кореляцію в МТТ-тесті.

Оптичну густину розчину за довжини хвилі 228 нм пов'язують із концентраціями натрію лактату 35 і 40 ммоль/л (приблизно 0,30), 5-ГМФ і 3,4-ДГЕ [77].

У дослідженні з клітинами *Vero* для восьми точок коефіцієнт кореляції між зменшенням життєздатності в тесті з МТТ і збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації за довжини хвилі 228 нм був слабкий ($r=-0,20$), однак з меншим абсолютним значенням порівняно з кореляцією між зростанням життєздатності клітин і підвищенням рН розчину [77, 267]. Кореляції між зростанням життєздатності в тестах із НЧ і СРБ та збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації за 228 нм було визначено як слабкі ($r=0,42$) і дуже слабкі ($r=0,18$) відповідно. Для дев'яти точок коефіцієнт кореляції між зростанням життєздатності клітин і зростанням оптичної густини розчину після стерилізації за 228 нм у МТТ-тесті був визначений як дуже слабкий ($r=0,10$). Коефіцієнти кореляції між зростанням життєздатності клітин у тестах із НЧ- і СРБ та збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації за 228 нм було визначено як слабкі або навіть середні: 0,50 і 0,33 відповідно [267].

Для *HerG2* клітин було визначено дуже слабку кореляцію у МТТ-тесті й середню або дуже сильну в тесті із СРБ і НЧ [274].

Узагальнену інформацію про взаємозв'язок між життєздатністю двох типів клітин і значенням оптичної густини за довжини хвилі 228 нм подано на рис. 7.5 і 7.6 (8 точок у МТТ-тесті і 9 точок у НЧ- і СРБ-тестах) і табл. 7.6 [264, 271, 274].

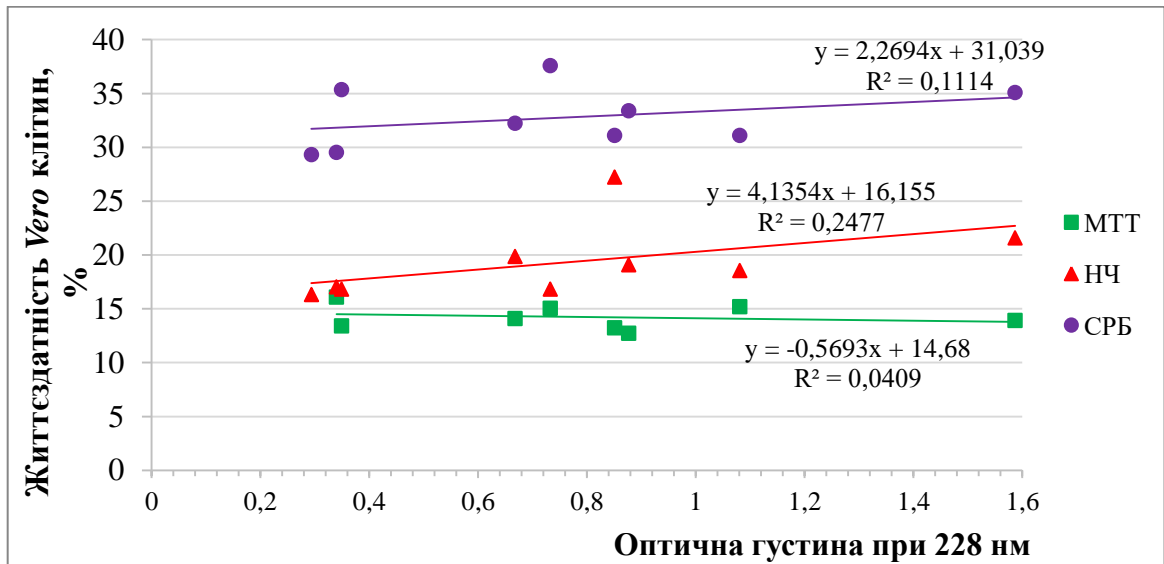


Рисунок 7.5 – Оцінка життєздатності клітин *Vero* залежно від оптичної густини за довжини хвилі 228 нм

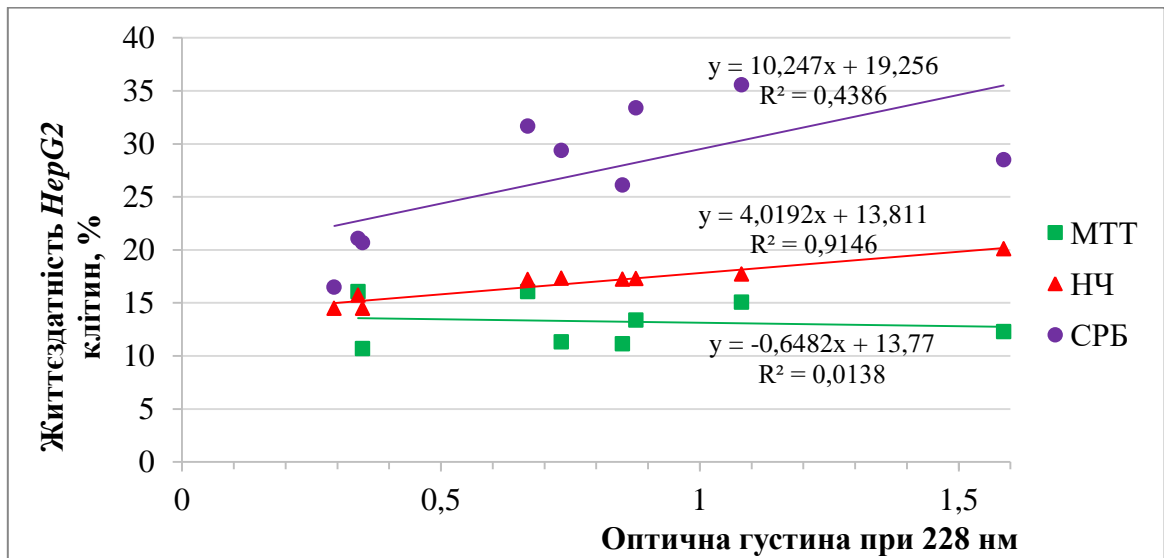


Рисунок 7.6 – Оцінка життєздатності клітин *HepG2* залежно від оптичної густини за довжини хвилі 228 нм

Таблиця 7.6 – Зв'язок між життєздатністю клітин і оптичною густиною розчинів за довжини хвилі 228 нм

Тест	Тип клітин			
	<i>Vero</i>		<i>HepG2</i>	
	9 точок	8 точок	9 точок	8 точок
МТТ	0,10	-0,20	0,06	-0,12
НЧ	0,50	0,42	0,96	0,95
СРБ	0,33	0,18	0,66	0,57

Як свідчать дані табл. 7.6, для двох типів клітин у тестах із НЧ і СРБ спостерігали позитивні кореляції (слабкі, середні і навіть дуже сильні), що вказує на те, що ці тести також не дають змоги вивчати біосумісність ПДР *in vitro* за показником оптична густина за довжини хвилі 228 нм. У МТТ-тесті простежували дуже слабкі або слабкі кореляції, що свідчить про те, що значення оптичної густини за довжини хвилі 228 нм майже не впливає на рівень метаболічної і мітохондріальної активності двох видів клітин.

Дані досліджень вказують на те, що під час розробки технології ПДР потрібно досягнути балансу, передусім між значенням рН розчину до і після стерилізації та ступенем деградації глюкози.

Неочікувану ідентичність двох кореляцій за значенням ($-0,50$ і $0,50$ для дев'яти точок і $-0,42$ і $0,42$ для восьми точок) між життєздатністю *Vero* клітин і рН та між життєздатністю клітин і оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм у НЧ-тесті відповідно можна пояснити дуже сильною негативною кореляцією ($r=-0,95$) між зменшенням рН і збільшенням оптичної густини розчину при 228 нм (рис. 7.2) [267], а також рН-залежністю НЧ-тесту [335]. Подібні кореляції спостерігали і для *HerpG2* клітин у тестах із НЧ і СРБ (табл. 7.5 і 7.6).

Низькі значення коефіцієнтів кореляції між життєздатністю й оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм у МТТ-тесті підтверджують думку Diocos і співавт. (2018), що ПДГ не виявляють виняткового сильного впливу на базальну цитотоксичність [231].

Оптична густина ПДР у максимумі поглинання характеризує концентрацію 5-ГМФ – маркерного ПДГ [273].

У дослідженні з клітинами *Vero* для восьми точок кореляція між зменшенням життєздатності в тесті з МТТ і збільшенням оптичної густини простерилізованого розчину в максимумі поглинання була дуже слабка ($r=-0,16$).

Для дев'яти точок кореляцію між життєздатністю клітин і оптичною густиною розчину після стерилізації в максимумі поглинання у МТТ-тесті було визначено як неочікувано дуже слабку ($r=0,09$). Кореляції між зростанням життєздатності у тестах

із НЧ і СРБ та збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації у максимумі поглинання було визначено як слабкі ($r=0,37$ і $0,36$ відповідно).

У дослідженні з клітинами *HepG2* для восьми точок кореляція між зменшенням життєздатності в тесті з МТТ і збільшенням оптичної густини простерилізованого розчину в максимумі поглинання була дуже слабка ($r= -0,13$). Кореляції між зростанням життєздатності в тестах із НЧ і СРБ та збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації у максимумі поглинання було визначено як сильні ($r=0,92$) і слабкі ($r=0,50$) відповідно.

Для дев'яти точок кореляція між життєздатністю клітин і оптичною густиною розчину після стерилізації у максимумі поглинання у МТТ-тесті була визначена як неочікувано дуже слабка ($r=0,02$). Кореляції між зростанням життєздатності клітин у тестах із НЧ- і СРБ та збільшенням оптичної густини розчину після стерилізації у максимумі поглинання було визначено як сильні і середні: $0,92$ і $0,58$ відповідно.

Узагальнену інформацію про взаємозв'язок між життєздатністю двох типів клітин і значенням оптичної густини в максимумі поглинання подано на рис. 7.7 і 7.8 (8 точок у МТТ-тесті і 9 точок у НЧ- і СРБ-тестах).

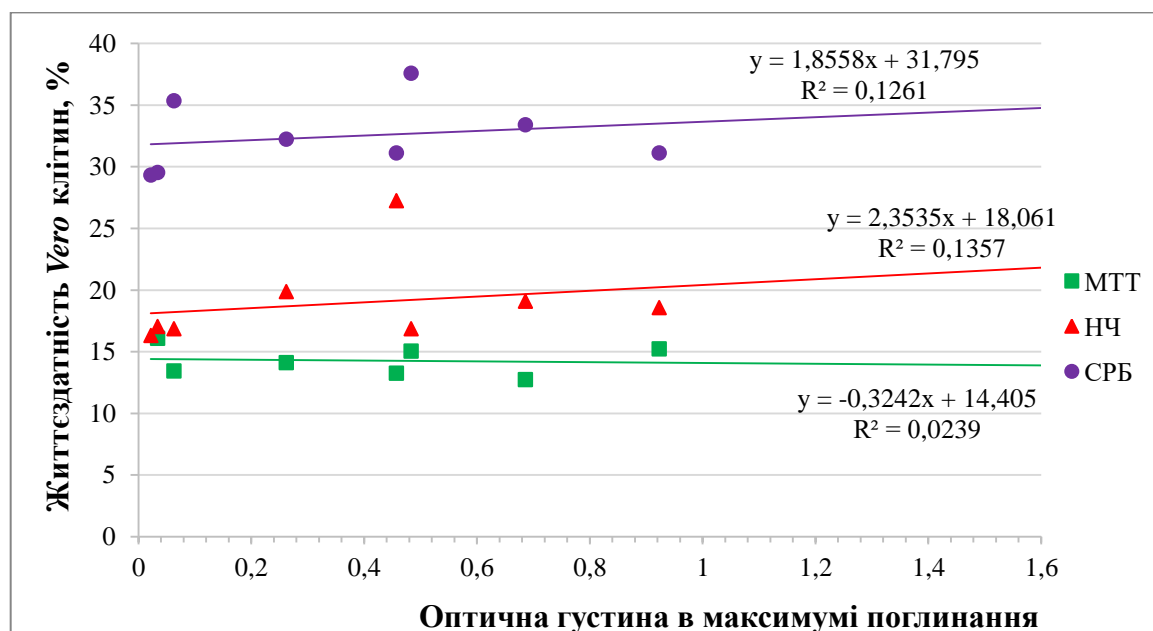


Рисунок 7.7 – Оцінка життєздатності клітин *Vero* залежно від оптичної густини в максимумі поглинання

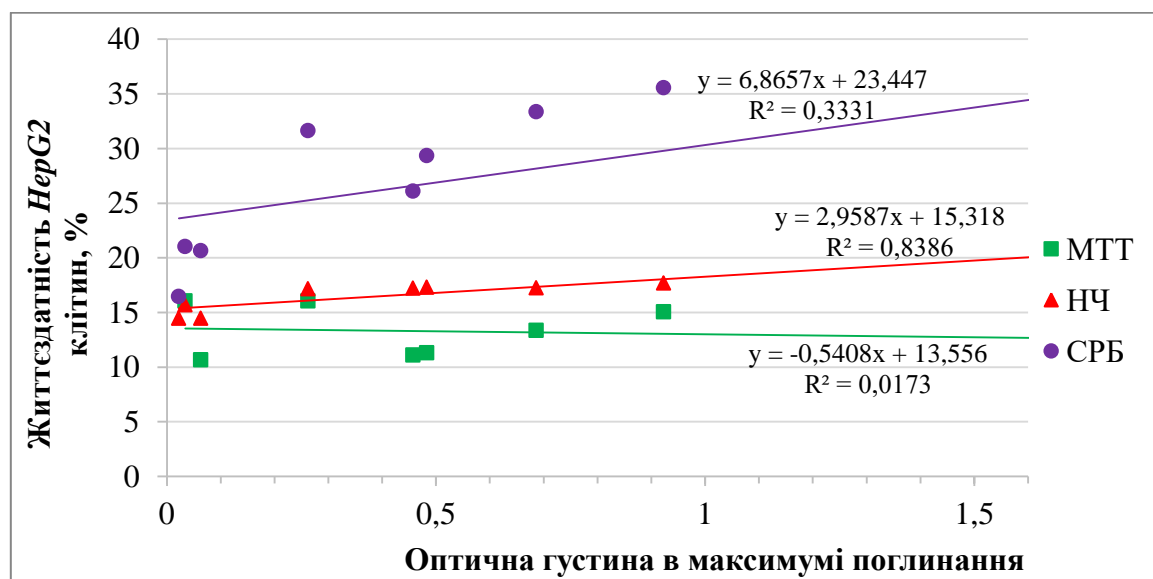


Рисунок 7.8 – Оцінка життєздатності клітин *HepG2* залежно від оптичної густини в максимумі поглинання

Порівняльну інформацію стосовно кореляцій між життєздатністю клітин *Vero* і *HepG2* залежно від оптичної густини ПДР у максимумі поглинання подано в табл. 7.7.

Таблиця 7.7 – Зв'язок між життєздатністю клітин і оптичною густиною розчинів за довжини хвилі максимуму поглинання

Тест	Тип клітин			
	<i>Vero</i>		<i>HepG2</i>	
	9 точок	8 точок	9 точок	8 точок
МТТ	0,09	-0,16	0,02	-0,13
НЧ	0,37	0,29	0,92	0,92
СРБ	0,36	0,24	0,58	0,50

Як свідчать дані табл. 7.7, для двох типів клітин у тестах із НЧ і СРБ спостерігали позитивні кореляції (слабкі, середні й навіть дуже сильні), що вказує на те, що ці тести також не дають змоги вивчати біосумісність ПДР за показником «оптична густина розчину в максимумі поглинання». Для двох типів клітин у МТТ-тесті простежували дуже слабкі кореляції, що свідчить про те, що значення оптичної густини розчину за довжини хвилі в максимумі поглинання також майже не впливає на рівень метаболічної і мітохондріальної активності клітин у МТТ-тесті.

Одним із недоліків НЧ-тесту є його залежність від величини рН, яка у разі розчинів із різними значеннями рН перешкоджає виявленню точної кореляції між показником рН цих розчинів і життєздатністю клітин. Той факт, що НЧ більше накопичується в лізосомах при нижчих значеннях рН розчинів, може пояснювати збільшення проникності клітинних мембран і утримання НЧ усередині лізосом живих клітин, якщо рН розчинів зменшується. Наше припущення ґрунтується також на даних, що реактивний кисень, утворений під впливом звичайних розчинів ПД, значною мірою, відповідає за гіперпроникність очеревини, неоангіогенез, накопичення позаклітинного матриксу й можливий перитонеальний фіброз незалежно від того, чи синтез реактивного кисню спричинений високим вмістом глюкози, ангіотензину II чи ПДГ [185, 312, 334, 376]. Крім цього заявлено, що оксидативний стрес розвивається незалежно від концентрації глюкози [312].

Підвищення життєздатності при зниженні рН у тесті із СРБ можна пояснити, що ступінь зв'язування СРБ з білком є дещо вищим при нижчих значеннях внутрішньоклітинного значення рН і не відображає збільшення реальної маси клітин.

Тому одним із висновків нашого дослідження є те, що тести з НЧ і СРБ не придатні для порівняльних досліджень ПДР, які відрізняються рН чи оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм чи максимуму поглинання, оскільки на результат життєздатності суттєво впливає значення рН розчину і не дозволяє порівнювати життєздатність клітин після зміни рН розчину або коригування технологічного процесу виробництва ПДР, скерованого на підвищення значення рН простерилізованих розчинів чи зменшення вмісту ПДГ.

За даними літератури, глюкоза є також одним із чинників, які мають негативний вплив на життєздатність клітин [185, 312, 338].

Для дев'яти точок було виявлено позитивні неочікувані зв'язки між життєздатністю клітин *HerG2* і *Vero* та концентрацією глюкози: 0,12 і 0,20 у МТТ-тесті, 0,37 і 0,14 у НЧ-тесті і 0,37 у СРБ-тесті відповідно (рис. 7.9 і 7.10) [267, 271, 274]. Про позитивну дію глюкози на ріст клітин заявляє Distler і співавт. [233]. Зв'язок для восьми точок є суттєво нижчим для всіх тестів (табл. 7.8).

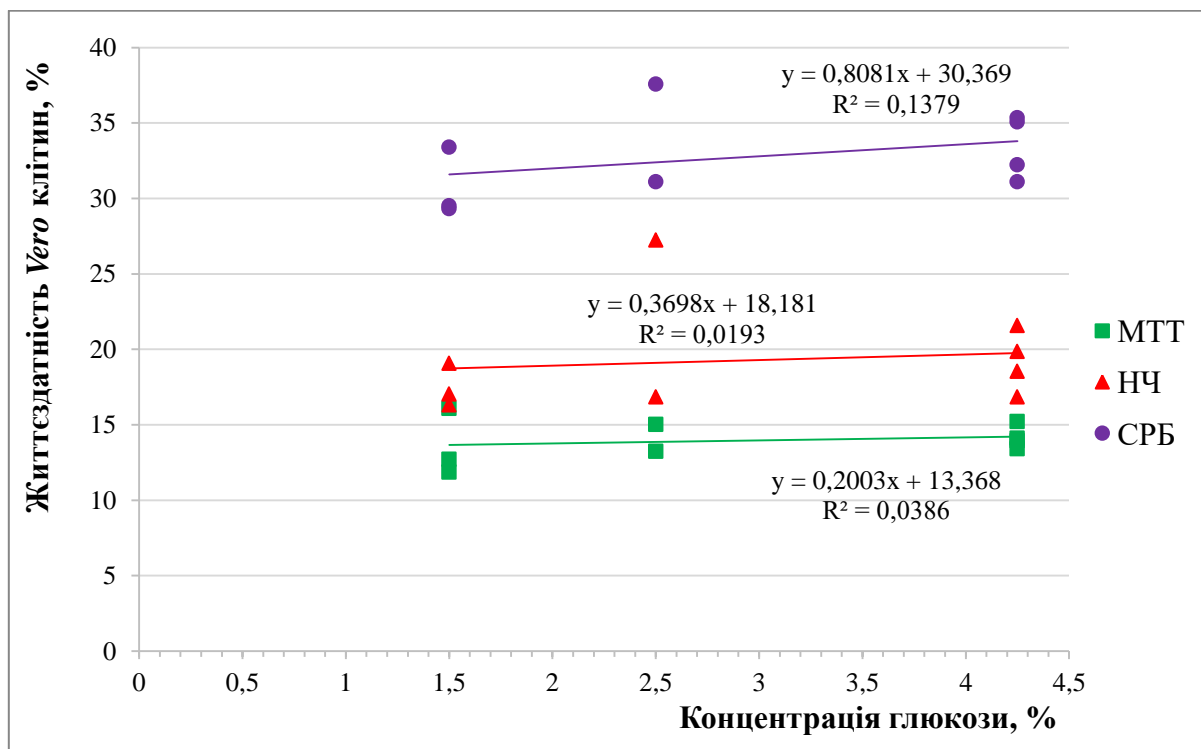


Рисунок 7.9 – Оцінка життєздатності клітин *Vero* залежно від концентрації

ГЛЮКОЗИ

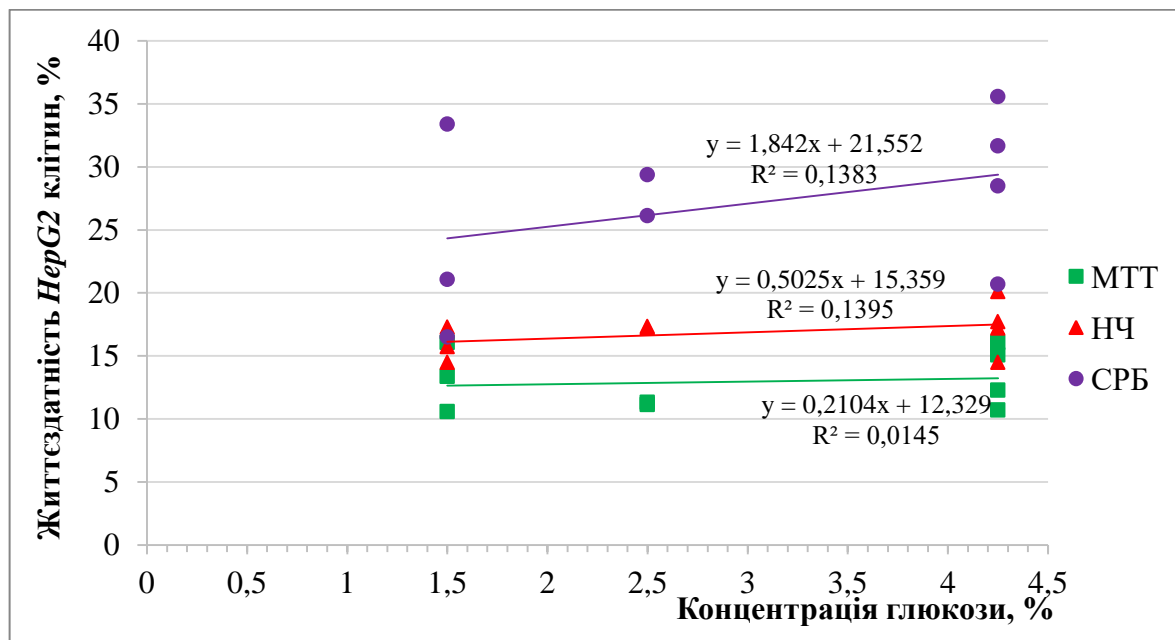


Рисунок 7.10 – Оцінка життєздатності клітин *HepG2* залежно від концентрації

ГЛЮКОЗИ

Проведені дослідження частково узгоджуються з дослідженнями Dioos і співавт. (2018), які показали негативну кореляцію між інгібуванням росту клітин і концентрацією глюкози для трьох ПДР одного виробника [231]. Згідно з даними Distler і співавт. (2014), усі досліджувані розчини показали безперервний ріст клітин після одностоденної інкубації незалежно від способу виготовлення (термічна стерилізація чи стерилізуюча фільтрація), наявності ПДГ, серед яких були гліюксаль, метилгліюксаль, 3-ДГ, 3-ДГал, гліюкозон і 3,4-ДГЕ [233]. Ці автори пояснили проліферацію клітин через одну добу високою концентрацією глюкози в зразках.

Таблиця 7.8 – Зв'язок між життєздатністю клітин і концентрацією глюкози в розчинах

Тест	<i>Vero</i>		<i>HepG2</i>	
	9 точок	8 точок	9 точок	8 точок
МТТ	0,20	0,07	0,12	0,05
НЧ	0,14	$\sqrt{4E-0,5}$	0,37	0,21
СРБ	0,37	0,22	0,37	0,16

Були також неочікувані зв'язки для 9 точок між життєздатністю клітин *Vero* і *HepG2* та концентрацією натрію лактату: 0,29 і 0,69 у МТТ-тесті, 0,56 і 0,60 у НЧ-тесті та -0,36 і 0,56 у тесті із СРБ відповідно (рис. 7.11 і 7.12, табл. 7.9) [267, 274].

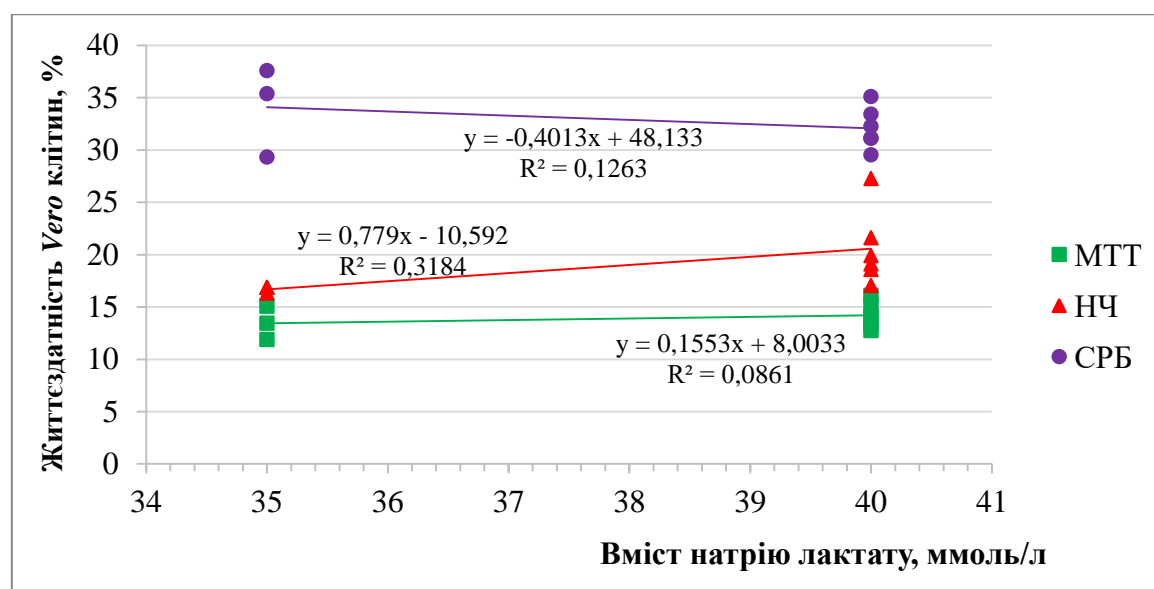


Рисунок 7.11 – Оцінка життєздатності клітин *Vero* залежно від концентрації натрію лактату

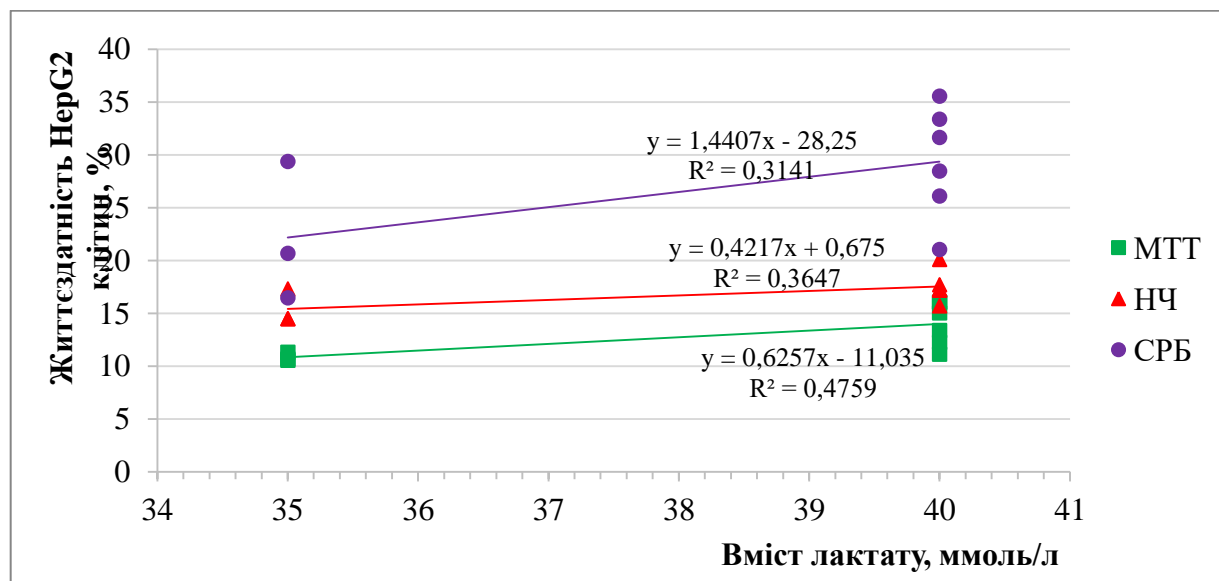


Рисунок 7.12 – Оцінка життєздатності клітин *HepG2* залежно від концентрації натрію лактату

Таблиця 7.9 – Зв'язок між життєздатністю клітин і концентрацією натрію лактату

Тест	<i>Vero</i>		<i>HepG2</i>	
	9 точок	8 точок	9 точок	8 точок
МТТ	0,29	$\sqrt{3}E-05$	0,69	0,62
НЧ	0,56	0,49	0,60	0,47
СРБ	-0,36	0,76	0,56	0,37

Наші дослідження частково узгоджуються з дослідженнями Al-Hwiesh і співавт. (2016), які показали, що два розчини (буферний розчин із лактатом і високим рівнем ПДГ і бікарбонат/лактатний буферний розчин із низьким рівнем ПДГ) мали подібні ефекти на структуру очеревини й функції *in vivo* [187]. За даними Wieslander і співавт. (2001), натрію лактат при нейтральному рН не спричиняв значних змін у проліферації клітин [401].

Кореляції між тестами Аналізуючи взаємозв'язок між різними тестами для клітин *Vero*, виявили неочікувані негативні кореляції: -0,47, -0,27, -0,47 і -0,29 між МТТ- і НЧ-тестом, МТТ- і СРБ-тестом, НЧ- і МТТ-тестом і НЧ- і СРБ-тестом відповідно, що свідчить про різні механізми цитотоксичності ПДР [267].

Порівнюючи взаємозв'язок між різними тестами для клітин *HepG2*, було виявлено, що були такі позитивні кореляції: 0,22, 0,46, 0,22 і 0,71 між МТТ- і НЧ-тестом, МТТ- і СРБ-тестом, між НЧ- і МТТ-тестом, НЧ- і СРБ-тестом відповідно (рис. 7.13–7.16).

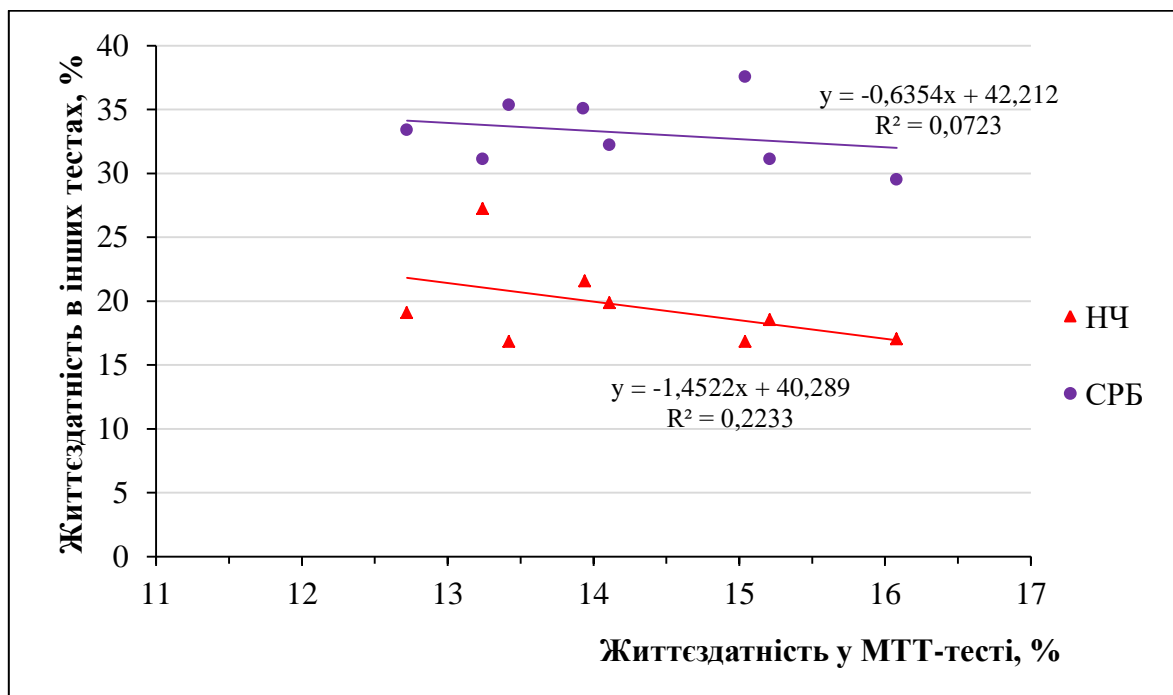


Рисунок 7.13 – Кореляція МТТ-тесту з іншими двома тестами для клітин лінії

Vero

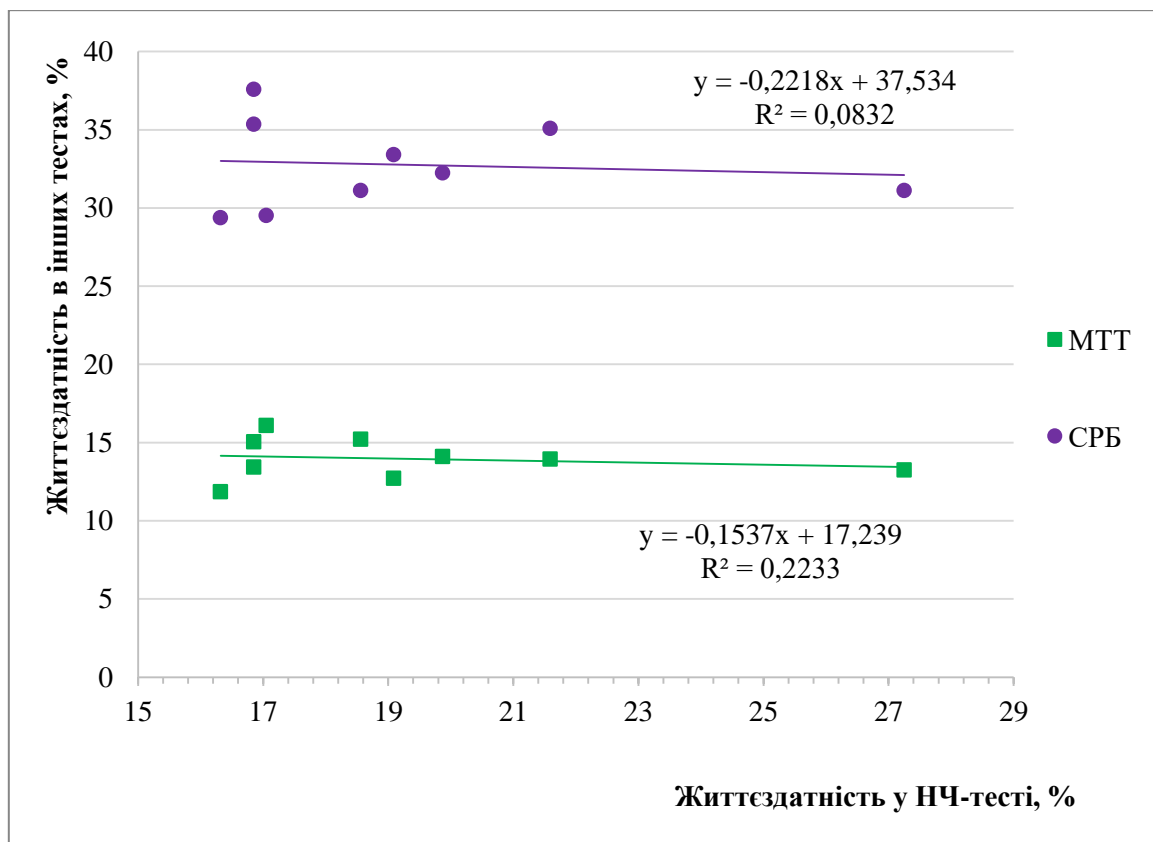


Рисунок 7.14 – Кореляція НЧ-тесту з іншими двома тестами для клітин лінії

Vero

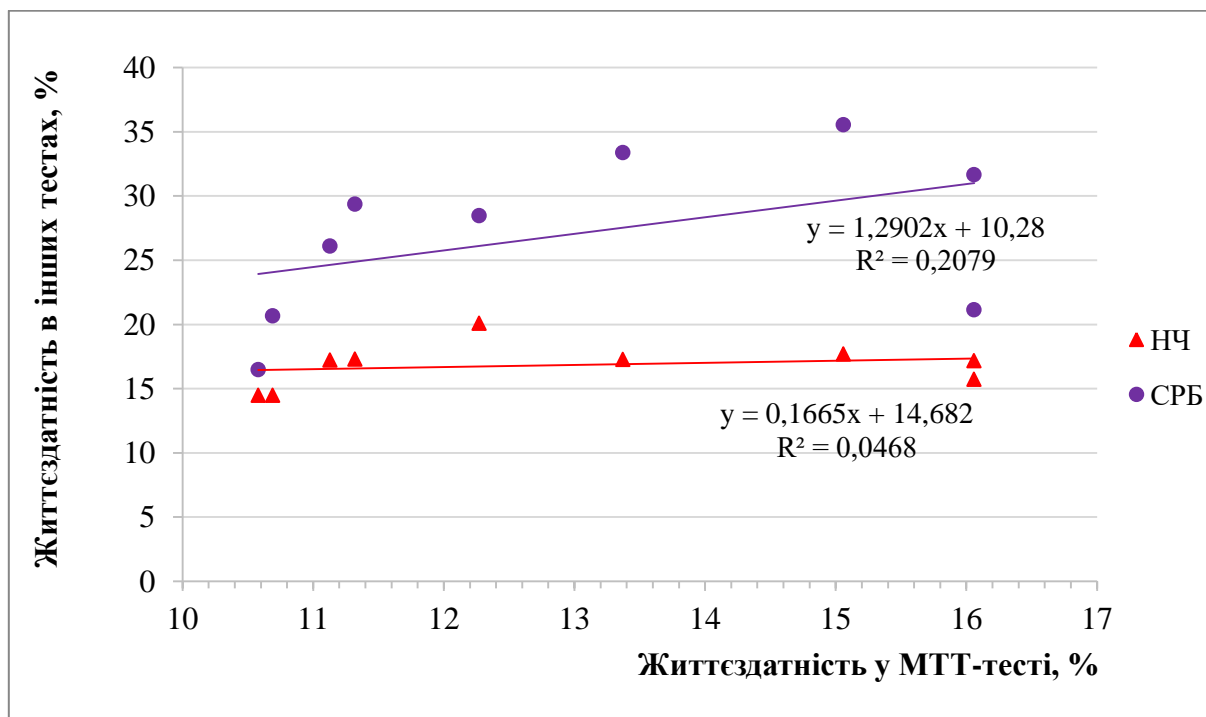


Рисунок 7.15 – Кореляція МТТ-тесту з іншими двома тестами для клітин лінії *HepG2*

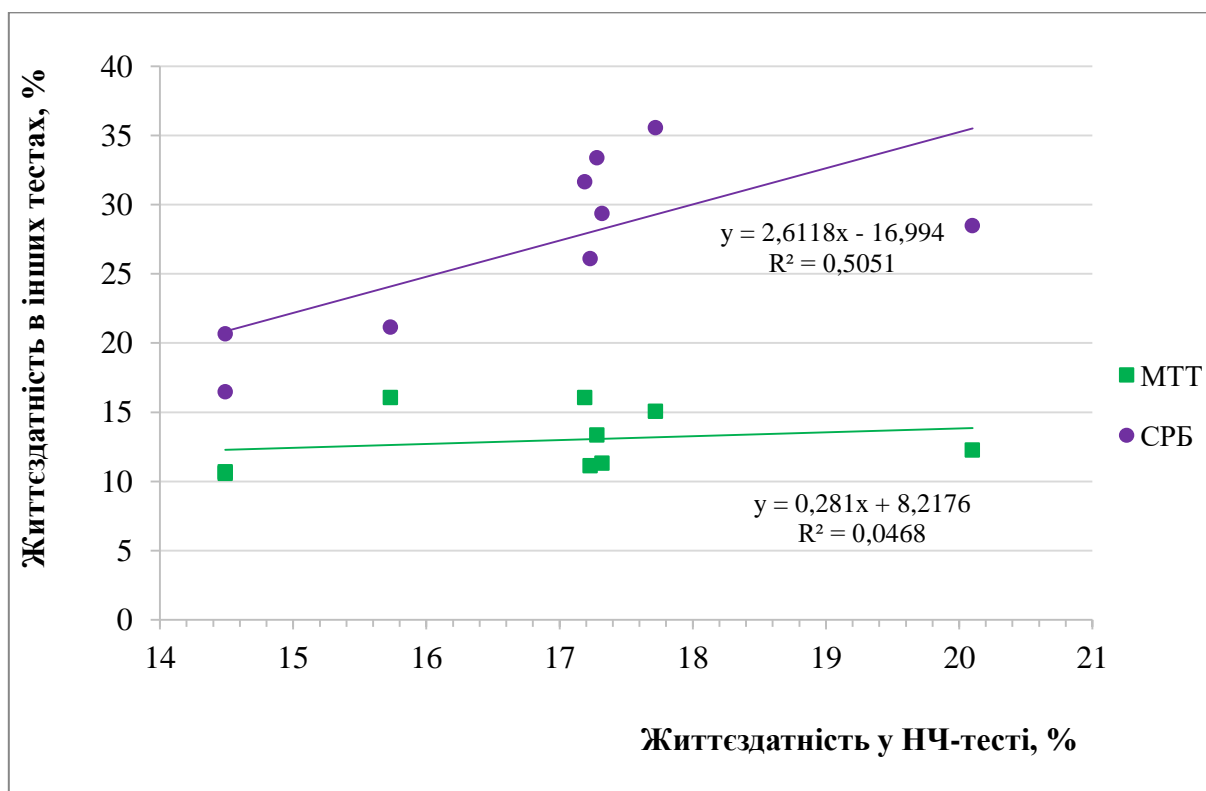


Рисунок 7.16 – Кореляція НЧ-тесту з іншими двома тестами для клітин лінії *HepG2*

Порівняння взаємозв'язку між життєздатністю двох типів клітин, виміряних тим самим тестом, виявили такі неочікувані кореляції: 0,30, 0,50 і 0,62 для тестів із використанням СРБ, НЧ і МТТ відповідно. Наскільки нам відомо, немає опублікованих даних із такими взаємозв'язками, що не дало можливості порівняти отримані кореляції з даними інших авторів. Кореляції середньої сили в МТТ-тесті для двох типів клітин підтвердили наше припущення про доцільність його використання, щоб порівнювати різні ПДР.

7.7 Вивчення морфологічних характеристик клітин *Vero*

Після інкубації з досліджуваними зразками, крім зниження життєздатності клітин, спостерігали зміни їхньої морфології і стану моношару порівняно з контрольними лунками.

У контрольних лунках відзначали сильне накопичення барвника НЧ, що вказувало на інтактні мембрани клітин. Нерозведені розчини пошкоджували клітинний моношар мембран. Мертві клітини були округлими й безбарвними, а міжклітинні контакти – відсутні. У розведеннях розчинів 2:1 і 1:1 було досить багато забарвлених клітин. Інтенсивність забарвлення клітин після інкубації з досліджуваними розчинами в найменшому розведенні (2:1) була практично такою самою, як і в контрольних лунках (рис. 7.17) [267].

Результати досліджень із СРБ показали, що в контрольних лунках клітини залишалися у вигляді цілісного моношару з щільними міжклітинними контактами. Структура й мембрана клітин були не порушені, інтенсивність забарвлення СРБ відповідала стандартному рівню при нормальному процесі синтезу білка. Інкубація клітин лінії *Vero* з препаратами в нативній концентрації пригнічувала синтез білка майже в 60 % клітин, водночас міжклітинні контакти й моношар клітин були порушені. Після впливу препаратів у розведенні 3:1 і 2:1 моношар клітин порівняно з контролем не був щільним, спостерігали незначну втрату міжклітинних контактів. Препарати в розведенні 1:1 і 1:2 практично не змінювали структури клітин, цілісності їхніх мембран і моношару, міжклітинних контактів; процес синтезу білка не мав істотних відмінностей проти клітин у контрольних лунках.



Рисунок 7.17 – Морфологічні ознаки клітин *Vero* за наявності досліджуваних розчинів і їхніх розведень у НЧ-тесті (коефіцієнт збільшення 400)

7.8 Розробка й валідація методики контролю стерильності розроблених розчинів

Відповідно до вимог статті 2.6.1 ДФУ 2.0 випробування на стерильність проводять методом мембранної фільтрації або методом прямого висівання [79, 86]. Кількість ЛЗ для висівання на кожне живильне середовище має відповідати вимогам табл. 2.6.1–2 (ДФУ 2.0, 2.6.1), а мінімальна кількість контейнерів для аналізу – табл. 2.6.1–3 (ДФУ 2.0, 2.6.1). Відповідно до вимог ДФУ 2.0 треба довести, що за умов випробування на стерильність ЛЗ або не має протимікробної активності, або ця активність повністю нейтралізована. Для цього проводять перевірку придатності методики відповідно до вимог ДФУ 2.0 з використанням мікроорганізмів, зазначених у статті 2.6.1 [79, 86].

Для отримання достовірних результатів контролю на стерильність потрібно розробити методику випробування, а саме обґрунтувати обраний метод випробування (мембранної фільтрації або прямого висівання), кількість зразків для аналізу, детально описати методику випробування і довести її придатність відповідно до вимог ДФУ 2.0. Тому метою цього дослідження були вибір, обґрунтування й перевірка придатності методики визначення стерильності лабораторних серій ПДР і контроль стерильності лабораторних серій для підтвердження правильності обраного підходу до стерилізації під час розробки технологічного процесу виробництва (стерилізація за температури 121 °С протягом 15 хв) [79].

Склад ПДР, використаних для розробки й валідації методики визначення стерильності, наведено в табл. 7.10.

Таблиця 7.10 – Склад ПДР для контролю зразків на стерильність

Номер зразка	Номер лабораторної серії	рН ¹	Концентрація йонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л
			Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	лактат	
1	20415	5,72	132	1,25	0,25	100	35	25,0
2	20415	5,42	132	1,25	0,25	100	35	25,0
3	10415	5,73	132	1,25	0,25	100	35	15,0
4	10415	5,44	132	1,25	0,25	100	35	15,0
5	30415	5,73	132	1,25	0,25	100	35	42,5
6	30415	5,41	132	1,25	0,25	100	35	42,5

Примітка. 1. рН – значення рН зразка до стерилізації

Усі зразки стерилізували протягом 15 хв за температури 121 °С. Контейнери лабораторної серії 20415 із різним значенням рН до стерилізації 5,72 і 5,42 стерилізували разом в однакових умовах. Аналогічним чином стерилізували наповнені контейнери лабораторної серії 10415 із значеннями рН 5,73 і 5,44, а також серії 30415 із рН 5,73 і 5,41. Крім того, серії 10415 і 30415 стерилізували як різні завантаження в одному й тому самому автоклаві [79].

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 для контролю стерильності у всіх випадках треба використовувати метод мембранної фільтрації, якщо природа ЛЗ це дозволяє [86]. З огляду на це для контролю стерильності лабораторних серій було обрано

метод мембранної фільтрації. Для випробування стерильності використовували фільтраційні системи закритого типу «Стерітест» (номер за каталогом TZНААВ 210) [79].

Кількість контейнерів лабораторної підсерії становила 5 контейнерів, номінальний об'єм вмісту контейнера – 500 мл. Згідно з вимогами ДФУ 2.0 об'єм зразка, потрібний для висівання на кожне живильне середовище, повинен бути 50 мл. Отже, для висівання на два живильні середовища треба взяти 100 мл зразка. Зважаючи на незначний об'єм лабораторної серії, вимоги ДФУ щодо кількості контейнерів, потрібної для контролю стерильності, не можна виконати. Тому для контролю стерильності використовували один контейнер від кожної підсерії, що становить 20 % від кількості контейнерів у серії [79].

Отже, з урахуванням вимог ДФУ 2.0 й обмежень, пов'язаних із малою кількістю контейнерів у лабораторній серії, для контролю стерильності було запропоновано таку методику: 100 мл вмісту контейнера пропускають через 2 мембранні фільтри каністр «Стерітест» TZНААВ 210, після фільтрації в одну каністру вносять 100 мл тіогліколевого середовища, а в іншу – 100 мл соєво-казеїнового бульйону. Методика не передбачає процедури відмивання мембранних фільтрів, тому що в складі зразків відсутні діючі й допоміжні речовини, що можуть чинити виразну протимікробну дію [79].

Згідно з вимогами статті 2.6.1 ДФУ придатність методики перевіряли для кожної лабораторної підсерії, що відрізнялися за складом і величиною рН [86]. Зважаючи на відсутність у методиці операції відмивання мембранних фільтрів, для перевірки придатності методики використовували модифіковану методику [79].

У табл. 7.11 наведено поживні середовища, використані для перевірки придатності методики й визначення стерильності розчинів для ПД.

Таблиця 7.11 – Розчини й живильні середовища, використані у випробуванні

№	Назва розчину/середовища	Фірма-виробник
1.	Буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном, рН 7,0	Власного виробництва
2.	Розчин натрію хлориду 0,9 %	Власного виробництва
3.	Тіогліколеве середовище	Scharlau
4.	Соєво-казеїновий бульйон	Scharlau
5.	Соєво-казеїновий агар	Scharlau
6.	Сабуро-декстрозний агар	Scharlau
7.	Кров'яний агар	Scharlau

Ростові властивості живильних середовищ перевіряли згідно з вимогами розділу “Ростові властивості. Випробування для аеробів, анаеробів та грибів” статті 2.6.1 ДФУ 2.0. Для контролю ростових властивостей живильних середовищ і для перевірки придатності методики використовували штами мікроорганізмів, рекомендовані ДФУ 2.0 відповідно до живильних середовищ (табл. 7.12) [79].

Таблиця 7.12 – Штами тест-мікроорганізмів із зазначенням живильного середовища, використані в дослідженні

Тест – мікроорганізми	Тіогліколеве середовище	Соєво-казеїновий бульйон
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	+	
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	+	
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		+
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404		+
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		+

Для перевірки ростових властивостей живильних середовищ і перевірки придатності методики використовували добові культури тест-штамів бактерій, вирощені в соєво-казеїновому бульйоні, за винятком штаму тест-мікроорганізму *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, вирощеного в тіогліколевому середовищі, дводобову культуру *Candida albicans* ATCC 10231 і семидобову культуру *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, вирощених на Сабуро-декстрозному агарі [79].

Інокулят виготовляли згідно з внутрішньою стандартною робочою методикою «Порядок приготування інокуляту тест-штамів мікроорганізмів». Для приготування інокуляту тест-культур використовували буферний розчин із величиною рН 7,0.

Визначення кількості мікроорганізмів в 1 мл інокуляту проводили методом посіву інокуляту на чашки Петрі з відповідним густим поживним середовищем: соєво-казеїновий агар для вирощування бактерій, Сабуро-декстрозний агар для вирощування грибів і колумбія агар, що містить 5 % еритроцитів барана для вирощування *Clostridium sporogenes* [79].

Перевірка придатності методики випробування на стерильність

Підготовка зразка. У дослідженні використовували окремі порції розчинів для кожного з тест-мікроорганізмів. По 100 мл кожного розчину для ПД поміщали у стерильні флакони (зразки 1а – 1е для кожного розчину) і вносили по 2 мл інокуляту бактерій (приблизно 100 КУО/мл) відповідних тест-мікроорганізмів (1а – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, 1б – *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, 1г – *Candida albicans* ATCC 10231, 1д – *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, 1е – *Bacillus subtilis* ATCC 6633). Суміші ретельно перемішували й інкубували протягом 30 хв. У зразок 1в вносили 2 мл інокуляту *Clostridium sporogenes* у соєво-казеїновий бульйон безпосередньо перед випробуванням. Аналогічні процедури проводили з усіма зразками досліджуваних розчинів (зразки 1–6) [79].

Для позитивного контрольного досліду проводили всі вище описані процедури, за винятком використання 0,9 % розчину натрію хлориду замість досліджуваних зразків. Посіви інкубували одночасно з посівами досліджуваних зразків. Правильність експерименту підтверджували за результатами підрахунку кількості колоній відповідного штаму тест-мікроорганізму, які вирости на густому поживному середовищі (контроль кількості клітин в 1,0 мл інокуляту, внесеного в зразки) і за відсутності мікробного росту в негативних контролях [79].

Результати контролю ростових властивостей живильних середовищ і перевірки придатності методики можна вважати дійсними, тому що під час випробувань кількість клітин мікроорганізмів була в межах від 10 КУО до 100 КУО на весь об'єм середовища, а ріст мікроорганізмів у негативних контрольних дослідах був відсутнім. Використані для досліджень тіогліколеве середовище й

соєво-казеїновий бульйон за ростовими властивостями відповідали вимогам ДФУ 2.0 (табл. 7.13) [79].

Таблиця 7.13 – Визначення вмісту мікроорганізмів у 1,0 мл інокуляту

Досліджуваний об'єкт	Тест-штами мікроорганізмів					
	Соєво-казеїновий агар			Колумбія агар з 5 % еритроцитів крові барана	Сабуро-декстрозний агар	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
Позитивний контрольний дослід	61/57	43/45	55/53	73/70	49/53	39/41
RSD, %	4,79	3,21	2,62	2,79	5,55	3,54
Негативний контрольний дослід (контроль стерильності твердих середовищ)	<1/<1			<1/<1	<1/<1	

Для досліджень використовували системи Стерітест і контейнери-каністри ТЗНААВ 210. Інокульовані зразки пропускали через два мембранні фільтри каністр «Стерітест» при швидкості насосу 75 мл/хв. Кількість зразка на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становила 100 мл. Каністри, інокульовані такими тест-мікроорганізмами, як *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, заповнювали по 100 мл поживним тіогліколевим середовищем при швидкості наповнення 50 мл/хв. Соєво-казеїновим бульйоном заповнювали каністри, інокульовані *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Посіви інкубували відповідно до вимог ДФУ 2.0: тіогліколеве середовище – за температури (33 ± 1) °С, соєво-казеїновий бульйон – за температури (23 ± 1) °С не більше ніж 5 діб [79].

Придатність методики оцінювали шляхом візуального порівняння інтенсивності росту штамів тест-мікроорганізмів за наявності випробуваних зразків з інтенсивністю росту в позитивному контролі. Відсутність протимікробної дії

препарату вважали підтвердженою, якщо інтенсивність і характер росту мікроорганізмів за наявності і відсутності досліджуваного препарату були однакові. Стерильність лабораторних серій контролювали відповідно до методики, наведеної вище. Інкубацію посівів, облік та інтерпретацію результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 (2.6.1). Результати випробування вважали вірогідними за умови підтвердження придатності методики, задовільних результатів контролю ростових властивостей живильних середовищ і відсутності росту мікроорганізмів у негативних контрольних дослідах. Одночасно проводили такі негативні контрольні досліди: перевірка асептичності умов випробування (контроль стерильності живильних середовищ), контроль повітря робочої зони, одягу персоналу, який досліджував, і допоміжних матеріалів, які використовували. Для визначення стерильності живильних середовищ їхні порції інкубували одночасно з посівами досліджуваних зразків протягом 14 діб. Повітря робочої зони контролювали протягом усього дослідження седиментаційним методом за допомогою відкритих чашок Петрі з двома середовищами: соєво-казеїновий агар і Сабуро-декстрозний агар. Чашки з соєво-казеїновим агаром інкубувати за температури $(33 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 5 діб, а чашки з Сабуро-декстрозним агаром за температури $(23 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 7 діб. Одяг персоналу (передня частина головного убору, тильна частина передпліччя правої та лівої рук і передня верхня частина тулуба) контролювали методом відбитків на контактні чашки з соєво-казеїновим агаром. Інкубацію проводили за температури $(23 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 3 діб, далі за температури $(33 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 2 діб. Стерильність ножиць перевіряли шляхом їх занурення в тіогліколеве й соєво-казеїнове живильні середовища. Середовища інкубували одночасно з посівами досліджуваних зразків протягом 14 діб. Результати негативних контрольних дослідів показали, що всі дослідження було проведено в асептичних умовах, живильні середовища й використані матеріали були стерильними (табл. 7.14) [79].

У табл. 7.15 наведено результати перевірки придатності обраної методики випробування на стерильність розчинів для ПД. Для всіх шести випробуваних

лабораторних підсерій швидкість та інтенсивність росту рекомендованих ДФУ 2.0 тест-мікроорганізмів за наявності й відсутності випробуваних зразків не відрізнялася, що свідчить про відсутність інгібуючої дії зразків на мікроорганізми в умовах випробування, а також про можливість використання обраної методики для контролю стерильності розчинів для ПД [79].

Контроль стерильності лабораторних серій розчинів для ПД проводили відповідно до розробленої методики, придатність якої було доведено для всіх лабораторних серій, що відрізнялися за складом і значенням рН. Результати контролю, що наведені в табл. 7.16, свідчать про стерильність досліджених зразків виготовлених лабораторних серій розчинів для ПД.

Таблиця 7.14 – Результати негативних контрольних дослідів

Об'єкт контролю		Живильне середовище	Результати													
			Доби інкубації													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Живильні середовища		Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		СКБ ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ножиці		Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Розчин натрію хлориду 9 г/л		Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Повітря робочої зони		СКА ²	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	×	×	ТАМС						<1
		СДА ³	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	<1/<1	ТУМС						<1
Контроль рукавиць	Права	СКА 6 г/л	<1	<1	<1	<1	<1	Загальне кількість аеробних мікроорганізмів						<1		
	Ліва	полісор- бату-80 0,7 г/л лецитину	<1	<1	<1	<1	<1	Загальне кількість аеробних мікроорганізмів						<1		
Одяг Оператора	передня частина головного убору	СКА	<1	<1	<1	<1	<1	Загальне кількість аеробних мікроорганізмів						<1		
	тильна частина передпліччя правої руки		<1	<1	<1	<1	<1									
	тильна частина передпліччя лівої руки		<1	<1	<1	<1	<1									
	передня верхня частина тулуба		<1	<1	<1	<1	<1									

Примітки. 1. СКБ – соєво-казеїновий бульйон. 2. СКА – соєво-казеїновий агар. 3. СДА – сабуру-декстрозний агар

Таблиця 7.15 – Результати перевірки придатності методики випробування стерильності розчинів для ПД

Живильне середовище	Зразок	Тест-штам	Характер та інтенсивність росту проти позитивного контролю						0,9 % розчин натрію хлориду
			зразок 1	зразок 2	зразок 3	зразок 4	зразок 5	зразок 6	
Тіогліколеве	Зразки 1-6	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Ріст у вигляді стріл +++ / +++						
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Опалесцентна плівка на поверхні +++ / +++						
		<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	Рівномірна каламуть, газоутворення +++/+++						
Соєво-казеїновий бульйон	Зразки 1-6	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Білий осад +++ / +++						
		<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Прозорі пухнасті кульки +++ / +++						
		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Спочатку каламутність, при утворенні плівки середовище просвітлюється +++ / +++						

Таблиця 7.16 – Результати випробування на стерильність лабораторних серій розчинів для ПД

Об'єкт випробування	Живильне середовище	Ріст мікроорганізмів													
		Доби інкубації													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зразок 1	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зразок 2	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зразок 3	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зразок 4	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зразок 5	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зразок 6	Тіогліколеве	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	СКБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* - соєво-казеїновий бульйон

Унаслідок проведених досліджень було обґрунтовано методику контролю ПДР методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу

«Стерітест», кількість зразка від одного контейнера відповідає вимогам ДФУ 2.0 (2.6.1), кількість контейнерів від серії, яку використовують для випробування, становить 20 % від кількості контейнерів в лабораторній серії. Експериментально підтверджено придатність методики випробування для кожної з лабораторних підсерій. Результати випробувань показали, що всі лабораторні серії ПДР, незалежно від складу розчину і значення рН, були стерильними, що свідчить про те, що обраний технологічний процес та умови стерилізації здатні забезпечити належну якість ЛЗ за показником «стерильність» [79].

Як підсумок, на підставі системного підходу до розроблення глюкозолактатних розчинів для ПД у процесі проведення роботи було ідентифіковані проблеми й запропоновано відповідні рішення (табл. 7.17).

Таблиця 7.17 – Головні ідентифіковані проблеми й відповідні рішення під час фармацевтичної розробки глюкозовмісних ПДР

№	Етап фармацевтичної розробки	Ідентифікована проблема	Рішення
1	2	3	4
1	Інформаційно-пошуковий. Теоретичне обґрунтування складу й технології	Відсутність алгоритму досліджень для фармацевтичної розробки ПДР	Запропоновано відповідний алгоритм досліджень із розроблення складу, технології і стандартизації
2		Відсутність обґрунтування специфікацій на ПДР	Запропоновано цілісне структуроване відповідне обґрунтування специфікацій на ПДР
3		Невідповідність меж вмісту катіонів натрію (від 97,5 % до 102,5 %) до хлорид- і лактат-аніонів (від 95 % до 105 %)	Приведено в проєкті монографії у відповідність з одночасним розширенням діапазону вмісту йонів натрію (від 95 % до 105 %)
4		Відсутність науково обґрунтованої технологічної схеми виробництва ПДР	Розроблено й запропоновано технологічну схему виробництва із зазначенням критичних точок

Кінець таблиці 7.17

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

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

Висновки до розділу 7

1. Простежено, що біосумісність розчинів для ПД визначають *in vitro* за допомогою тестів із МТТ і НЧ. Літературні дані свідчать, що традиційні розчини для ПД мають низьку біосумісність через високі значення вмісту глюкози, натрію лактату, ПДГ й осмолярності та низьке значення рН. Однак залишається нез'ясованим, наскільки біонесумісність притаманна кожному окремому чиннику чи їх комбінації.

2. Наведено результати авторського експерименту щодо впливу досліджуваних розчинів на життєздатність клітин залежно від їхнього значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату й ПДГ за величиною оптичної густини. Цитотоксичність досліджуваних ПДР вимірювали за допомогою МТТ-тесту для визначення метаболічної і мітохондріальної активності клітин, тесту поглинання барвника НЧ для оцінки проникності мембран і лізосомальної активності й тесту зі СРБ для визначення здатності клітин до проліферації та синтезу білка. Виявлено, що досліджувані ПДР негативно впливали на метаболічну активність клітин, проникність мембран, активність лізосом і здатність клітин до синтезу білків. Рівні життєздатності двох типів клітин ранжувалися в порядку зменшення залежно від тесту таким чином: СРБ>НЧ>МТТ. Такий порядок вказує на те, що метаболічна активність клітин є найвразливішою до ПДР та/або *Vero* і *HepG2* мають відносно низькі рівні ензимів.

3. У трьох тестах (МТТ-, НЧ- і СРБ-тестах) за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду виживання клітин *Vero* було вищим (24,69 %, 31,79 % і 37,44 % відповідно) проти виживання за наявності розчинів для ПД різного складу: 11,86–16,08 % у МТТ-тесті, 16,32–27,25 % у НЧ-тесті і 29,32–37,58 % у тесті із СРБ. Виживання клітин *HepG2* за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду було також вищим (24,80 %, 22,54 % і 37,05 % відповідно) проти показника за наявності

розчинів для ПД: 10,58–16,06 % у МТТ-тесті, 14,49–17,72 % у НЧ-тесті і 16,48–35,56 % у тесті із СРБ. Після розведення розчинів культуральним середовищем життєздатність клітин зростала в трьох тестах, різниця в життєздатності клітин за наявності розчинів для ПД і 0,9 % розчину натрію хлориду ставала менш помітною.

4. Визначено взаємозв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та фізико-хімічними параметрами досліджуваних ПДР. Виявлено позитивний слабкий, але передбачуваний зв'язок (0,35 і 0,32) між життєздатністю і значенням рН у МТТ-тесті для 8 точок і негативний непередбачуваний зв'язок у НЧ- (–0,88 і –0,50) і СРБ-тестах (–0,72 і –0,50) для 9 точок. Зв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* й оптичною густиною розчинів за довжини хвилі 228 нм був негативний слабкий (–0,12 і –0,20) у МТТ-тесті (8 точок), позитивний слабкий, середній і навіть сильний зв'язки 0,96 і 0,50 для тесту з НЧ та 0,66 і 0,33 для тесту із СРБ (9 точок). Між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та оптичною густиною розчинів після стерилізації за довжини хвилі максимуму поглинання зв'язок був негативний дуже слабкий (–0,13 і –0,16) у МТТ-тесті (8 точок), позитивний слабкий, середній і навіть сильний зв'язок 0,92 і 0,37 у тесті з НЧ та 0,58 і 0,36 у тесті із СРБ (9 точок). Для 9 точок було виявлено позитивні непередбачувані зв'язки між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* й концентрацією глюкози: 0,12 і 0,20 у МТТ-тесті, 0,37 і 0,14 у НЧ-тесті та 0,37 у СРБ-тесті відповідно. Були також виявлені неочікувані зв'язки між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та концентрацією натрію лактату: 0,69 і 0,29 у МТТ-тесті, 0,60 і 0,56 у НЧ-тесті та 0,56 і –0,36 у тесті із СРБ відповідно.

5. Проведені дослідження підтвердили гіпотезу про негативний вплив комбінації чинників на життєздатність клітин: низьких значень рН розчинів (від 5,11 до 5,77), ПДГ, високого вмісту глюкози, натрію лактату й підвищеної осмолярності розчинів для ПД. Тести з НЧ і СРБ не коректні для порівняльних досліджень ПДР, оскільки на результат життєздатності суттєво впливає значення рН, що не дозволяє порівнювати життєздатність клітин після зміни рН розчину або коригування технологічного процесу виробництва ПДР.

6. Опрацьовано й провалідовано методику випробування на стерильність лабораторних серій методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу «Стерітест». Експериментально підтверджено придатність методики контролю стерильності для кожної з лабораторних серій. Об'єм розчину на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становив 100 мл для перевірки придатності методики й визначення стерильності кінцевого продукту. Результати випробувань підтвердили стерильність досліджуваних лабораторних серій розчинів для ПД незалежно від складу розчину й значення рН, що вказує на те, що запропонований технологічний процес та умови стерилізації можуть забезпечити належну якість ЛЗ за показником «стерильність».

Результати експериментальних досліджень розділу 7 наведено в таких публікаціях:

1. Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком.* 2017. № 3. С. 54–63.
2. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Лагутина О. С., Кори́тнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородамино́м В. *Вестник фармации.* 2017. № 4 (78). С. 59–66.
3. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком.* 2017. № 4. С. 34–42.
4. Hudz N., Kobylynska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44.
5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67.
6. Hudz N., Filipiska A., Stepaniuk N., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Study of Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions measured as *in vitro* cells viability. *Česka a slovenska farmacie.* 2019. Vol. 68, N 4. P. 161–172.

7. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International conference on pharmaceutical sciences and pharmacy practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of history of Lithuanian medicine and pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, 15 December, 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.
8. Hudz N., Lagutina O. Research and development of peritoneal dialysis solutions. *Bridges in Life Sciences* : book of abstracts of the RECOOP 13th Annual Scientific Conference. Zagreb, 12–15 April 2018. Zagreb, 2018. P. 60.
9. Hudz N., Lagutina O. Learning points around biocompatibility of PD solutions measured as in vitro proliferation of HepG2 and Vero cells. *6th Ukrainian Congress for cell biology with international representation* : proceedings, Jaremche, 18–21 June 2019. Yaremche, 2019. P. 92.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

5. Визначено, що після стерилізації у більшості серій глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів зменшується значення рН. У спектрах в ультрафіолетовій ділянці простежували широку смугу поглинання з максимумом від 272 нм до 285 нм, що свідчить про утворення продуктів деградації глюкози зі спряженими подвійними зв'язками. Для розчинів незалежно від концентрації натрію лактату й глюкози виявили таку закономірність: чим нижче значення рН розчину до стерилізації, тим більше виражений батохромний зсув максимуму поглинання простерилізованого розчину. З'ясовано, що температурний чинник, пов'язаний з

автоклавом, впливає на деградацію глюкози: чим довший час нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і повільніше охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини розчинів при 228–230 нм і в максимумі поглинання за усіх значень рН до стерилізації.

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

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

8. Вивчено спектральні характеристики 5-гідроксиметилфурфуролу; розроблено альтернативні методики аргентометричного визначення хлорид-йонів; провалідовано аналітичну методику кількісного визначення хлоридів прямим

аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування; розроблено альтернативні методики кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози – йодометричним методом, йонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектроскопії; опрацьовано методику визначення осмолярності. Запропоновано альтернативну методику ідентифікації йонів кальцію і магнію за допомогою амонію оксалату і магнезону II відповідно. Проаналізовано валідаційні характеристики методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом (специфічність, лінійність, діапазон кількісного визначення, прецизійність, правильність і робастність). Встановлено рівняння регресійних прямих, величини коефіцієнта кореляції і залишкового стандартного відхилення прямих, співвідношення «знайдено/введено» (Z), значення одnobічного довірчого інтервалу (Δ_Z). Вивчення правильності засвідчило, що систематична складова невизначеності методик не відрізнялася статистично від нуля. Розроблені аналітичні методики є робастними.

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

10. Визначено головні ризики в технологічному процесі перитонеальних діалізних розчинів, ідентифіковано їхні можливі джерела, причини й наслідки, пов'язані зі значенням рН, режимом стерилізації, температурою зберігання. Одним з основних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст продуктів деградації глюкози в розчинах, що може бути причиною хімічних перитонітів.

Доведено, що стерилізуюча фільтрація не є реальною альтернативою термічній стерилізації, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути невизначена нестерильність зразків.

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Лікування методом перитонеального діалізу хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я. Державна установа «Інститут нефрології Академії медичних наук України. Національний нирковий Фонд України. Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу. Київ, 2015. 170 с.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я. Інститут нефрології Академії медичних наук України. Національний нирковий Фонд України. Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу. Київ, 2015. 126 с.
3. Алмакаева Л. Г., Науменок Л. Г., Бегунова Н. В., Доля В. Г., Алмакаев М. С. Оценка и управление рисками для качества препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» с помощью метода ХАССП. *Вестник фармации*. 2017. № 4 (78). С. 44–50.
4. Андрусев А. М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2005. № 2. С. 110–129.
5. Андрусев А. М. Перитонеальный диализ: краткий исторический очерк. *Нефрология и диализ*. 2010. Т. 12, № 1. С. 54–59.
6. Аракелян Н. Г Штриголь С. Г. Профілактика та лікування гострої ниркової недостатності, пошук нових підходів. *Вісник фармації*. 2005. № 4. С. 52–55.
7. Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация. *Промышленное обозрение*. 2008. № 6 (11). С. 36–41.
8. Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация. *Фармаком*. 2008. № 4. С. 75–82.

9. Биосовместимый водный раствор для использования при непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе: пат. 98103871 Россия, А61К33/14. № 98103871/14; заявл. 11.03.1998; опубл. 27.01.2000.
10. Биюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Москва; Санкт-Петербург; Киев: DiaSoft, 2005. 278 с.
11. Бобокало С. В., Алмакаева Л. Г., Доля В. Г. Контроль механічних включень у розчині дигідрокверцетину для ін'єкцій. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 42–46.
12. Борисенко Т. А., Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмотичного розчину для перитонеального аналізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 3. С. 43–46.
13. Бойків Д. П., Бондарчук Т. І., Іванків О. Л. та інші. Біохімічний склад крові рідин організму та їх клініко-діагностичне значення / За ред. О. Я. Склярова. К.: Здоров'я, 2004. 192 с.
14. Браун Д. Спектроскопия органических веществ: пер. с англ. М. : Мир, 1992. 300 с.
15. Валидация аналитических методик для производителей лекарств : типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств / Под ред. В. В. Берговых. М.: Литтерра, 2008. 132 с.
16. Гетало О. В., Яковлева О. С. Моніторинг вартості застосування засобів для перитонеального діалізу у хворих на хронічну хворобу нирок. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1, № 2. С. 82–87.
17. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство (ISO 31000-2009. Risk management – Principles and guidelines). Москва : Стандартинформ, 2012. 19 с.
18. ГОСТ 5903-89. Изделия кондитерские. Методы определения сахара. Москва : Стандартинформ, 2012. 25 с.
19. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества. *Фармаком*. 2006. № 1/2. С. 35–50.

20. Гризодуб А. И. Стандартизированная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств. *Фармаком*. 2009. № 2. С. 5–29.
21. Гризодуб А. И., Левашова О. Л., Борщевский Г. И. Стандартизированная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного определения лекарственных средств в варианте калибровочного графика. *Фармаком*. 2011. № 4. С. 5–27.
22. Громько В. Н., Ильинчик О. В., Комиссаров К. С., Пилотоич В. С. Индивидуальный подбор диализирующего раствора для коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена у диализных пациентов. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 86–92.
23. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Мусянович В. М. Створення вітчизняних розчинів для перитонеального діалізу. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України* : матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 422–424.
24. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.
25. Гудзь Н. І. Вплив рН на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики* : збірник наукових статей. Запоріжжя, 2006. Вип. XV, Т. 2. С. 354–358.
26. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в розчині з вмістом моногідрату глюкози 1,5 % для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 111–113.
27. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики* : збірник наукових статей. Запоріжжя, 2007. Вип. XIX, Т. 2. С. 369–374.

28. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 5. С. 84–89.
29. Гудзь Н. І. До питання екстемпорального виготовлення перитонеальних діалізних розчинів. *Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури* : матеріали науково-практичної конференції, м. Харків, 27–28 вересня 2007 р. Харків, 2007. С. 94–97.
30. Гудзь Н. І., Білоус С. Б. Використання біохімічних підходів для вибору допоміжних речовин та обґрунтування складу лікарських засобів. V Львівсько-Люблінська конференція з експериментальної та клінічної біохімії, м. Львів, 15–16 травня 2008 р. Львів, 2008.
31. Гудзь Н. І. Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозолактатних розчинах. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів* : тези доповідей Національної науково-технічної конференції з міжнародною участю, присвяченої 85-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», м. Львів, 15–18 жовтня 2008 р. Львів, 2008. С. 193.
32. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 5. С. 71–76.
33. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 68–74.
34. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив технологічних прийомів на підвищення біосумісності перитонеальних діалізних розчинів. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1. С. 355–356.

26. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 1. С. 8–11.
27. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Лисюк О. Б. Діяльність клінічного провізора у виборі складу перитонеального діалізного розчину, методу та режиму перитонеального діалізу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. № 1–2. С. 43–49.
37. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.
38. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 2. С. 31–37.
39. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 5. С. 94–101.
40. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Фармацевтичні сумісності антибіотиків з перитонеальними діалізними розчинами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 1. С. 617–627.
41. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив деяких технологічних факторів на стабільність глюкозолактатних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн 3. С. 526–533.
42. Гудзь Н. І. Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів у полімерній упаковці. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали конференції, яка відбулася у межах VII з'їзду фармацевтів України. м. Харків, вересень 2010 р.
43. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010. Львів, 2010. С. 319.

44. Гудзь Н. І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 %. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики : зб. наук. статей*. Запоріжжя, 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 85–86.
45. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Назарук Я. В. Обґрунтування вибору і концентрації допоміжних речовин при фармацевтичній розробці розчину метронідазолу для інфузій. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С. 59–63.
46. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012. Львів, 2012. С. 468–469.
47. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р.* Тернопіль, 2013. С. 94–98.
48. 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.
49. Гудзь Н. И., Корытнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Корецкая А. М. Состояние регистрации растворов для проведения диализной терапии в Украине. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. трудов*. Волгоград, 2013. Вып. 68. С. 366–368.
50. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калинюка. Вінниця : Нова книга, 2013. 368 с.
51. Гудзь Н. И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану. *Рецепт*. 2014. № 3 (95). С. 138–144.
52. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

53. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Аспекти належної практики промоції перитонеальних діалізних розчинів. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 34–35.
54. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. К вопросу лабораторной технологии перитонеальных диализных растворов. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 97–98.
55. Гудзь Н. И. Проблемы использования стеклянных контейнеров для стерильных растворов. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*: сб. науч. трудов. Волгоград, 2015. Вып 70. С. 107–109.
56. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. №2 (68). С. 33–40.
57. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.
58. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263.
59. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.
60. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Сувала О. І. Передумови фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 82–85.

61. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Сувала О. І. Розробка лабораторної технології для перитонеального діалізного розчину з вмістом лактат-іонів 35 ммоль/л та глюкози моногідрату 2,5 %. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 12–13 червня 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 100–104.
62. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Ключові етапи фармацевтичної розробки розчинів перитонеальних діалітичних розчинів. Матеріали VI конгресу Південно-Східного Європейського медичного форуму і XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Одеса, 9–12 вересня 2015 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2015. С. 266.
63. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок. *Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології* : тези доповідей III міжнародної наук.-практ. конф., 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. С. 41–42.
64. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Обґрунтування вмісту іонів кальцію в розчинах для перитонеального діалізу. *Бабенківські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015. Івано-Франківськ, 2015. С. 30.
65. 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.
66. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної*

направленості дії : матеріали II міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

67. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25.

68. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 41–45.

69. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15, № 3. С. 101–109.

70. Гудзь Н. І. Методики швидкого кількісного визначення хлоридів у розчинах для перитонеального діалізу. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : зб. тез наукових робіт учасників Всеукраїнської наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 32–34.

71. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НфаУ, 2016. С. 90–91.

72. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Корытнюк Р. С. Осмоляльность как важный показатель качества парентеральных лекарственных форм и растворов для диализной терапии. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НфаУ, 2016. С. 122–123.

73. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу. Матеріали XVI конгресу світової федерації українських

лікарських товариств. м. Київ, 18–23 серпня 2016 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2016. С. 83.

74. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1(5). С. 4–12.

75. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.

76. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами. *Вестник фармации*. 2017. № 2 (76). С. 14–22.

77. Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63.

78. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Лагутина О. С., Корытнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородамино В. *Вестник фармации*. 2017. № 4(78). С. 59–66.

79. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 34–42.

80. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р.С. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76.

81. Гудзь Н. І., Каплун І. В., Коритнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці. *Управління якістю в фармації : матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.*

82. Гудзь Н. І. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Вип. 6. Х.: Вид-во НфаУ, 2019. С. 166–167.
83. Гульпа В. С., Коритнюк Р. С., Трохимчук В. В. Визначення рівня міграції діетилгексилфталату в інфузійні розчини з полівінілхлоридних упаковок. *Вісник фармації*. 1999. № 2. С. 65–66.
84. Гульпа В. С., Коритнюк Р. С., Трохимчук В. В., Гейнц І. В. Сучасний асортимент тарозакупорювальних засобів і їх вплив на якість інфузійних розчинів. *Ліки України*. 1999. № 7–8. С. 57–60.
85. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Войтенко Г. М., Шматенко О. П., Дроздова А. О., Гудзь Н. І., Власенко І. О., Руденко В. В., Коритнюк О. Я., Борисенко Т. А., Оліфірова Т. Ф., Притула Р. Л., Малецька З. В. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : навчальний посібник. Київ, 2012. 76 с.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: www.drlz.kiev.ua.

91. Ділай Н. В., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Особливості розробки методики виявлення бактеріальних ендотоксинів у перитонеальних діалітичних розчинах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 106–108.

92. Ділай Н. В., Калинюк Т. Г. Способи зменшення вмісту бактерійних ендотоксинів на стадіях виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 32–35.

93. Ділай Н. В., Калинюк Т. Г. (1→3)-β-D-Глюкани – заважаючий фактор для проведення ЛАЛ-тесту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 4–8. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2015_1_3.

94. ДСТУ ІЕС/ISO 31010:2013. Керування ризиком. Методи загального оцінювання ризику (ІЕС/ISO 31010:2009, ITD). Київ: Мінекономрозвитку України, 2015. 74 с.

95. 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.

96. Еропкин В. О. Культуры клеток как модельная система в биохимико-токсикологических исследованиях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.04/ ГУ НИИЭМ. Санкт Петербург, 2004. 36 с.

97. Європейські рекомендації з кращої практики лікування методом перитонеального діалізу. *Укр. журнал нефрології та діалізу*. 2004. № 2. С. 68–71.

98. Жакипбеков К. С., Тулемисов С. К., Датхаев У. М., Сакипова З. Б., Гладух Е. В., Немченко А. С. Перспективы развития фармацевтического рынка Республики Казахстан. *Инновации в науке*. 2014. № 38. С. 122–132. Режим доступу:

<https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-razvitiya-farmatsevticheskogo-rynka-respubliki-kazahstan/viewer>.

99. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, виділених на надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю з застосуванням замісної ниркової терапії. Затверджено постановою Колегії Рахункової палати від 28.07.2015 р. №13-2. К., 2015. 43 с. Режим доступу: <https://rp.gov.ua/FinReports/?id=469>.

100. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок [Електронний ресурс]. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2005. 2(2). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-2234/>.

101. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 т. / под. ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.

102. Калушка О. Б., Соколовська А. В., Грошовий Т. А. Дослідження інфузійних розчинів на українському фармацевтичному ринку. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С. 46–51.

103. Казимиров В., Перлин Д., Астахов П., Иванова И. Первый опыт постоянного амбулаторного перитонеального диализа в Московской области. *Врач*. 1998. № 6. С. 27–28.

104. Карвер М. Анализ рисков производства нескольких препаратов с учетом требований санитарных норм и научно обоснованных подходов. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 1 (42). С. 60–67.

105. Колесник М. О., Сайдакова Н. О. Замісна ниркова терапія в Україні. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2004. № 2. С. 6–10.

106. Колесник І. М. Перитонеальний діаліз сьогодні та тенденції його розвитку. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2004. № 2. С. 53–57.

107. Колесник М., Король Л. Розчини для перитонеального діалізу: що нового? *Вісник фармакології та фармації*. 2006. № 7. С. 8–12.

108. Колесник М. О., Кулизький М. В. Інфекційні ускладнення перитонеального діалізу: сучасні підходи до попередження, діагностики та лікування. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2006. № 1 (8). С. 28–35.
109. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю? *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 2 (3). С. 79–87.
110. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю 2009-2012, що робити далі? *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. № 3. С. 3–14.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47.
116. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А. Аналіз ринку інфузійних розчинів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 6. С. 28–31.

117. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899.
118. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 219/1–2015 «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Київ: Укрмедпатентінформ, 2015. Випуск 23 з проблеми «Фармація». 6 с.
119. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Деякі питання використання таропакувальних матеріалів для парентеральних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 237–250.
120. Король Л. В. Розчини для перитонеального діалізу. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2006. № 2 (10). С. 50–56.
121. Кулизький М. В. Гемодіафільтрація як шлях покращення адекватності терапії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2012. № 4 (36). С. 23–29.
122. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. Детоксикационная терапия при критических состояниях токсической этиологии. *Общая реаниматология*. 2006. Т. II, № 5–6. С. 153–162.
123. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. *Фармацевтическая отрасль*. 2013. № 1 (36). С. 79–86.
124. Меркулова Ю. В., Чайка Л.А., Гомон О. Н. Мешающее влияние двухвалентных катионов на ЛАЛ-реакцию и его устранение в условиях турбидиметрического кинетического метода. *Фармаком*. 2008. № 3. С. 10–16.
125. Меркулова Ю. В., Чайка Л. А., Гомон О. Н. Роль рН и его коррекция при испытании некоторых лекарственных средств на бактериальные эндотоксины. *Фармаком*. 2009. № 2. С. 39–44.

126. Меркулова Ю. В. Пірогенна реакція та пірогени як складова проблеми безпечності парентеральних препаратів. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 69–77.
127. 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. 58–68.
128. Милованов Ю. С. Милованова Л. Ю., Козловская Л. В. Формы ренальной остеодистрофии. *Клиническая нефрология*. 2011. №3. С. 43–52.
129. Михайлузов Р. Н. Факторы роста – перспективные технологии воздействия на раневой процесс. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 5 (68). С. 90–98.
130. Назарова О. С., Вербова Ю. М., Алмакаєва Л. Г., Бегунова Н. В., Доля В. Г. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки комбінованого оригінального препарату в формі розчину для інфузій для лікування критичних станів різної етіології. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 46–53.
131. Наказ Академії медичних наук України та МОЗ України №65/462 від 30 вересня 2003 р. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2004. № 1. С. 2–11.
132. Наказ МОЗ України № 593 від 12 грудня 2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія».
133. Наказ МОЗ та НАМН України № 280/44 від 11 травня 2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія».
134. Наказ МОЗ України № 89 від 11 лютого 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».
135. 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.

136. Настанова з якості 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / розроб. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла, М. Пасічник, О. Кричевська, А. Піотровська, К. Жемерова, Л. Алмакава. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2004. 16 с.
137. Настанова 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» / розроб. В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла, А. Піотровська, О. Гризодуб, О. Кричевська та ін. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2004. 38 с.
138. Настанова 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Випробування стабільності» / розроб. В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла, А. Піотровська, О. Гризодуб, О. Кричевська та ін. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2004. 60 с.
139. Настанова 42-3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація технологічних процесів» / розроб. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла, М. Пасічник, О. Кричевська, А. Піотровська, Ю. Підпружников, В. Нікітюк. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2004. 12 с.
140. Настанова 42-3.6:2004 «Лікарські засоби. Допоміжні речовини» / розроб. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла, М. Пасічник, О. Кричевська, А. Піотровська, К. Жемерова. Вид. офіц. К. : МОЗ України, 2004. 12 с.
141. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН 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.
142. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» / розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов, Н. Тахтаулова, Ю. Підпружников, Н. Литвиненко. Вид. офіц. К. : МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2011. 26 с.
143. Настанова. «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011» / розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов, Н. Тахтаулова, Ю. Підпружников, Н. Литвиненко. Вид. офіц. К. : МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2011. 22 с.

144. 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.
145. 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. 338 с.
146. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» / розроб. О. Безугла, Ю. Підпружников, М. Ляпунов, Н. Тахтаулова. Вид. офіц. К. : МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2016. 25 с.
147. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2010 рік / уклад. : Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький. МОЗ України; АМН України; ДУ Інститут нефрології НАМН України. К., 2011. 89 с.
148. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2012 рік / уклад.: Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. Ред. М.О. Колесник. К., 2013. 89 с.
149. Норма в медицинской практике: справочное пособие. М. : МЕДпресс, 1999. 144 с.
150. Олійник П. В., Громовик Б. П. Особливості отримання води для виготовлення лікарських засобів в умовах надзвичайних ситуацій. *Фармацевтичний часопис*. 2015. №1. С. 22–25.
151. Основні показники нефрологічної допомоги в Україні за 2002–2003 рік (відомче видання). Укл. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська; МОЗ України. К., 2004. 120 с.
152. Основні показники нефрологічної допомоги в Україні 2004–2005 рік. МОЗ України. Київ, 2006. 206 с.
153. Отс М., Земцовская Г. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена больных хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2002. Том 4, № 3. С. 182–185.

154. Пиріг Л. А. Інформативність та достовірність статистичних показників нефрологічної допомоги в Україні. *Кримський терапевтичний журнал*. 2010. Т. 2, № 2. С. 62–64.
155. Пиріг Л. А. Організація нефрологічної допомоги в Україні: сучасний стан і перспективи. *Почки (нирки, kidney)*. 2016. № 4(18). С. 9–11.
156. Потяженко М. М., Хайменова Г. С., Калаптуровська О. С. Проблема хронічної хвороби нирок у практиці сімейного лікаря. *Семейная медицина*. 2015. № 6 (62). С. 128–130.
157. Рогачев А. Ю. Управление рисками предприятия. Опыт фармацевтической компании. *Проблемы анализа риска*. 2008. № 4. С. 31–38. Режим доступа: http://www.dex.ru/riskjournal/2008/2008_5_4/30-38.pdf.
158. 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.
159. Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Степанова Н. М. Перитонеальний діаліз в Україні: 2009–2013. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2014. № 4(44). С. 21–30.
160. Сохранение баланса при производстве стерильной продукции. *Фармацевтическая отрасль*. 2016. № 3. С. 28–35.
161. Спицкий О. Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства. Режим доступа: <http://www.medbusiness.ru/440.php>.
162. Спицкий О. Р. Модель проектирования фармацевтических и биотехнологических производств NNE Pharmaplan. *Медицинский бизнес*. 2009. №8 (182). С. 28–30.
163. Способ перитонеального диализа: пат 2005119309 Росия, А61М1/00. № 2005119309/15; заявл. 20.11.2003; опубл. 20.01.2006.
164. Сур С. В., Архипова Н. Н., Зволинская Н. Н., Леонтьев Д. А., Овчинникова Т. И., Денисенко Н. В. Результаты четвертого раунда программы

профессионального тестирования лабораторий в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины. Сообщение 2. Оценка результатов определения содержания глюкозы и измерения рН в тестовых образцах раствора глюкозы 5% для инфузий. *Провизор*. 2005. №8. Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N8/art_29.php?part_code=30&art_code=4701.

165. Таран О. І. Клінічні та організаційні проблеми застосування перитонеального діалізу. *Почки*. 2015. № 2(12). С. 56–59.

166. Терешкина О. И., Титова А. В., Исаева И. В. Соединения, ответственные за изменения рН среды в процессе стерилизации глюкозы. *Фармация*. 1988. № 6. С. 78–79.

167. Терешкина О. И., Исаева И. В. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах. *Фармация*. 1991. № 6. С. 24–28.

168. Титова А. В., Терешкина О. И., Исаева И. В. Пути деструкции глюкозы. *Фармация*. 1988. № 4. С. 84–88.

169. Толстанов О. К. Сучасний підхід до розвитку нирковозамісної терапії методом перитонеального діалізу. *Сучасні медичні технології*. 2018. № 4. С. 5–8.

170. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Промислова токсикологія: основні напрями, результати та перспективи наукової діяльності. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2019. № 15 (2). С. 87–101.

171. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : підготовка хворих до перитонеального діалізу, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я 11 лютого 2016 р. №89.

172. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я 11 лютого 2016 р. № 89. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2016. №1 (49). С. 20–25.

173. Устьянцева И. М., Хохлова О. И. Новые представления о роли лактата при шоке (Обзор литературы). *Политравма*. 2009. № 2. С. 70–79.
174. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: «Моріон», 2016. 1952 с.
175. Федяк І. О., Шолойко Н. В., Ворох В. О. Клініко-економічний аналіз замісної та фармакотерапії хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. *Фармацевтичний часопис*. 2015. №4. С. 68–74.
176. 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, Львів, 28–29 вересня 2018 р. Львів, 2018. С. 152–154.
177. Харченко Д. С., Зупанець І. А., Шебеко С. К. Дослідження впливу кверцетину при парентеральному введенні на біохімічні показники щурів із нирковою недостатністю на тлі хронічного гломерулонефриту. *Фармаком*. 2009. № 2. С. 117–121.
178. Шевченко І. В., Алмакаєва Л. Г., Науменок Л. Г., Бегунова Н. В. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах. *Вісник фармації*. 2005. № 3 (43). С. 76–78.
179. Шейман В. С., Проданчук М. Г., Волошина Н. О., Постернак Г. І. Передумови ефективного використання екстракорпоральних технологій у лікуванні отруень. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 2 (57). С. 124–133.
180. Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І., Дроздова А. О., Кобилінська Л. І. та ін. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитонеального діалізу : навчально-методичний посібник / за заг. ред. О. П. Шматенка, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян. Київ: Видавництво Людмила, 2019. 184 с.
181. Яковлева О. С., Гетало О. В. Фармакоепідеміологічні та фармакоеконімічні дослідження застосування засобів для перитонеального діалізу у лікуванні хворих

на хронічну хворобу нирок. *Social pharmacy in health care*. 2015. Vol. 1, № 1. С. 73–79.

182. A method for preparing a medical solution for the manufacture of a medicament for peritoneal dialysis: patent WO 2004/052268 A1, A61J 1/00. International application number PCT/SE2003/001920; International filing date 10.12.2003; International publication date 24.06.2004.

183. A method for preparing a medical solution for the manufacture of a medicament for peritoneal dialysis: patent WO 2004/052269 A1, A61J 1/00. International application number PCT/SE2003/001921; International filing date 10.12.2003; International publication date 24.06.2004.

184. Adib N., Shekarchi M., Hajimehdipoor H., Shalviri G., Shekarchi M., Imaninejad M. Cytotoxic Glucose Degradation Products in Fluids for Peritoneal Dialysis. *Iranian J. Pharmaceut. Res.* 2011. Vol. 10, N 1. P. 113–117.

185. Ahmad M., Shah H., Pliakogiannis T., Oreopoulos D. G. Prevention of membrane damage in patient on peritoneal dialysis with new peritoneal dialysis solutions. *Int Urol Nephrol*. 2007. Vol. 39, N 1. P. 299–312. DOI: 10.1007/s11255-006-9064-y.

186. Ahmadi F. Letter: Re: Effects of low-glucose degradation product solution on peritoneal membrane characteristics in peritoneal dialysis patients: a 3-year Follow-up study. *Iran. J. Kidn. Dis.* 2014. Vol. 8, N 2. P. 158–160.

187. Al-Hwiesh A. K., Shawarby M. A., Abdul-Rahman I. S., Al-Oudah N., Al-Dhofairy B., Divino-Filho J. C., et al. Changes in peritoneal membrane with different peritoneal dialysis solutions: Is there a difference? *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2016. N 19. P. 7–18.

188. Alternative osmotic agents and related solutions for peritoneal dialysis: patent 98/01141 WO. A61K 31/725. International application number PCT/IB97/00747; International filing Date: 20.06.1997; International publication Date: 15.01.1998.

189. Ammerman N. C., Beier-Sexton M. and Azad A. F. Growth and Maintenance of Vero Cell Lines. *Curr Protoc Microbiol*. 2008. Vol. 11, N 1. APPENDIX: Appendix–4E. P. A.4E.1–A.4E.7. DOI: 10.1002/9780471729259.mca04es11.

190. Amore A., Cappelli G., Cirina P., et al. Glucose degradation products increase apoptosis of human mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. Vol. 18. P. 677–688. DOI:10.1093/ndt/gfg003.
191. Angius F., Floris A. Liposomes and MTT cell viability assay: an incompatible affair. *Toxicol. in Vitro*. 2015. Vol. 29, N 2. P. 314–319. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.11.009.
192. Ates G., Vanhaecke T., Rogiers V., Rodrigues R. M. Assaying Cellular Viability Using the Neutral Red Uptake Assay. In: Gilbert D., Friedrich O. (eds.), *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology*, 2017, Vol. 1601. Humana Press, New York, NY. DOI: 10.1007/978-1-4939-6960-9_2.
193. Atrial natriuretic peptide (ANP) as an additive to peritoneal dialysis solutions: patent 98/52599 WO, A61K 38/22. International application number PCT/US98/10511; International Filing date: 21.05.1998; International publication date: 26.11.1998.
194. Bahuguna A., Khan I., Bajpai V. K. and Kang S. C. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *Bangladesh J Pharmacol*. 2017. N 12. P. 115–118. DOI: 10.3329/bjp.v12i2.30892.
195. Baillood R. A. Home dialysis: lessons in patient education. *Patient education and counseling*. 1995. Vol. 26. P. 17–24.
196. Bajo M. A., Peso d. G., Teitelbaum I. Peritoneal membrane preservation. *Seminars in Nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 77–92.
197. Barsoum R. S. Burden of chronic kidney disease: North Africa. *Kidney Int Suppl*. 2013. N 3 (2). P. 164–166. DOI: 10.1038/kisup.2013.5.
198. Bart H., Malik. S. A. International report about kidney diseases in 4 European countries. Available at: https://www.nvn.nl/files/nvn_nl/Report%204%20European%20countries%20and%20CKD_2015.pdf.
199. Basumallick L., Rohrer J. Determination of hydroxymethylfurfural in honey and biomass. Application Note 270. Available at: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Application-Notes/AN-270-IC-Hydroxymethylfurfural-Honey-AN70488-EN.pdf>.

200. Bekaoui S., Haddiya I., Houti M. S., Berkchi F. Z., Ezaitouni F., Ouzeddoun N. et al. Infectious peritonitis profile in peritoneal dialysis at Ibn Sina University Hospital: a 6-year data report. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014. N 7. P. 323–327.
201. Biochemically balanced peritoneal dialysis solutions: patent 2002/0037329 US, A1. A61K 33/00. Application number 09/955,248; Filed: 17.09.2001; Publication date: 28.03.2002.
202. Blake P. G., Jain A. K., Yohanna S. Biocompatible peritoneal dialysis solutions: many questions but few answers. *Kidney International*. 2013. Vol. 84, N 5. P. 864–866. DOI: 10.1038/ki.2013.303.
203. Boya P. Lysosomal function and dysfunction: mechanism and disease. *Antioxidants & Redox signaling*. 2012. Vol. 17, N 5. P. 766–774. DOI: 10.1089/ars.2011.4405.
204. Boen S. T. History of Peritoneal Dialysis. In: Nolph K.D. (eds) *Peritoneal Dialysis*. Springer, Dordrecht, 1989. 12 p.
205. British Pharmacopoeia. London, 2009. 786 p.
206. Brulez H. F. H., van Guldener C., Donker Ab. J. M., ter Wee P. M. The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass. *Nephrol Dial Transplant*. 1999. Vol. 14, N 1. P. 154–159. DOI: 10.1093/ndt/14.1.154.
207. 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, N 3. P. 151–164. DOI: 10.1038/nrneph.2017.181.
208. Catalan M. P., Santamaria B., Reyero A., Ortiz A., Egido J., Ortiz A. 3,4-dideoxyglucosne-3-ene promotes leukocyte apoptosis. *Kidney International*. 2005. Vol. 68. P. 1303–1311.
209. Chan T. M., Yung S. Studying the effects of new peritoneal dialysis solutions on the peritoneum. *Perit Dial Int*. 2007; 27 Suppl 2. P. S 87–S 93.
210. Chan Ch. T., Blankestijn P. J., Dember L. M., Gallieni M., Harris D. C. H., Lok Ch. E. et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescriptions: conclusions from a

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019. 96 (1). P. 37–47.

211. Chang J.-M., Lin S.-P., Lai Y.H., Chen H.-C. Effects of glucose-free dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cells. *Am J Nephrol*. 2007. Vol. 27(2). P. 206–211. DOI: 10.1159/000100999.

212. Chang Y.-T., Wang H.-C., Wang M.-C., Wu A.-B., Sung J.-M., Sun H. S., Su I.-J., et al. Rapid identification of bacteria and *Candida* pathogens in peritoneal dialysis effluent from patients with peritoneal dialysis-related peritonitis by use of multilocus PCR coupled with electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014. Vol. 52, N 4. P. 1217–1219. DOI: 10.1128/JCM.03106-13.

213. Chanda A., Daly A. M., Foley D. A., Mark A. LaPack M. A., Mukherjee S., et al. Industry Perspectives on Process Analytical Technology: Tools and Applications in API Development. *Org. Process Res. Dev.* 2015. Vol. 19, N 1. P. 63–83. DOI: 10.1021/op400358b.

214. Chatterjee S., Gangopadhyay S., Patra S., Chowdhury S. P. An overview of different approaches for sustainable production and convertibility of hydroxymethylfurfural. *International Journal of Research in Engineering and Technology*. 2016. Vol. 5, Special Issue 1. P. 45–52.

215. Cho Y., Badve S. V., Hawley C. M., Wiggins K., Johnson D. Biocompatible peritoneal dialysis fluids: clinical outcomes. *International Journal of Nephrology*. 2012. Article ID 812609, 9 pages.

216. Cho Y., Johnson D. W., Badve S.V., Craig J. C., Strippoli G. F. M., Wiggins K. J. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney International*. 2013. Vol. 84, N5. P. 969–979. DOI: 10.1038/ki.2013.190.

217. Cho Y., Hawley C. M., Johnson D. W. Clinical causes of inflammation in peritoneal dialysis patients. *International Journal of Nephrology*. 2014. Article ID 909373, 9 pages.

218. Cho Y., Struijk D. G. Peritoneal dialysis-related peritonitis: atypical and resistant organisms. *Seminars in Nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 66–76.

219. Clinical Practice Guidelines and recommendations 2006 Updates. National Kidney Foundation.
220. Commission regulation (EEC) No 000/90 of 17 September 1990 determining Community methods for the analysis of wines. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/9281dcf2-35ca-4c74-bc84-03caf432349f/language-en/format-PDF/source-search>.
221. Commission regulation (EU) No 143/2011 of 17 February 2011 amending Annex XIV to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals ('REACH'). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:044:0002:0006:EN:PDF>.
222. Clemedson C. The European AcuteTox project: a modern integrative in vitro approach to better prediction of acute toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2008. 84 (2). P. 200–202. DOI:10.1038/clpt.2008.135.
223. Combes R. D. The use of human cells in biomedical research and testing. *Altern. Lab. Anim.* 2004. Vol. 32, Suppl 1A. P. 43–49. DOI: 10.1177/026119290403201s08
224. Dashti-Khavidaki S., Khalili H., Shahverdi S., Abbasi M.-R., Lessan-Pezeshki M. The role of clinical pharmacy services in achieving treatment targets in Iranian haemodialysis patients. *Singapore Med. J.* 2012. 53(9). P. 599-603.
225. Delanaye P., Glasscock R. J., Broe M. E. de. Epidemiology of chronic disease. *Clin Kidney J.* 2017. Vol. 10, N 3. P. 370-374.
226. Diaz-Buxo J. A., Gotloib L. Agents that modulate peritoneal membrane structure and function. *Peritoneal. Dial. Int.* 2007. Vol. 1. P. 16–30.
227. Diaz-Buxo J., Sawin D.-A., Himmele R. PD solutions: new and old. *Dial. Transplant.* 2011. August. P. 356–361. DOI: 10.1002/dat.20601.
228. Dialysis solutions with reduced levels of glucose degradation products: patent 7053059 US, A61K 031/70. Application number 628065; Filing date 25.07.2003 Publication date 30.05.2006.

229. Diepen A. T. N., Esch S., Struijk D. G., Krediet R. T. The association between glucose exposure and the risk of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Periton. Dial. Int.* 2016. Vol. 36, N 5. P. 533–539.
230. DEHP Exposure. Effects of plasticizers on Health and Enviroment. Available at: http://www.safeinfusiontherapy.com/documents/Products/130614_DEHP_Exposure_6069089_M.pdf.
231. Dioos B., Paternot G., Jenvert R.-M., Duponchelle A., Marshall M. R., Nakajima M., Ganoza E. R., Sloand J.A., Wieslander A. P. Biocompatibility of a new PD solution for Japan, ReguanealTM, measures as in vitro proliferation of fibroblasts. *Clin Exp Nephrol.* 2018. 22 (6). P. 1427–1436. DOI: 10.1007/s10157-018-1602-2.
232. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
233. Distler L., Georgieva A., Kenkel I. Huppert J., Pischetsrieder M. Structure- and concentration-specific assessment of the physiological reactivity of α -dicarbonyl glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Chem. Res. Toxicol.* 2014. N 27. P. 1421–1430.
234. Duan S., Yu J., Liu Q., et al. Epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation of peritoneal mesothelial cells mediated by oxidative stress in peritoneal fibrosis rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011. 36 (1). P. 34–43. Doi:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.006.
235. Eckardt K. U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R. J.; Köttgen A., Levey A. S., Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013. 382. P. 158–169.
236. Elsayed A. S., Azab A. E. Correlation between chronic kidney diseases and hematological data in Sabratha hospital in Libya. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017. Vol. 10. P. 291–296.
237. Erixon M., Lindén T., Kjellstrand P., Carlsson O., Ernebrant M., Forbäck G., et al. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. *Peritoneal. Dial. Int.* 2004. Vol. 24, N 4. P. 392–398.

238. Erixon M., Wieslander A., Carlsson O., Forbäck G., Svenson E. et al. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs. *Peritoneal Dial. Int.* 2005. Vol. 25, N 6. P. 583–590.
239. Erixon M., Wieslander A., Linden T., Carlsson O., Forbäck G., Svenson E. et al. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal Dial. Int.* 2006. Vol. 26, N 4. P. 490–497.
240. Erixon M., Wieslander A., Linden T. et al. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene in peritoneal dialysis fluids infused into the peritoneal cavity cannot be found in plasma. *Peritoneal Dial. Int.* 2009. 29 Suppl 2. P. S28–31.
241. European Pharmacopoeia. 9th Edition. 2016. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>.
242. European Union Risk Assessment Report. Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). 2nd Priority List. Swedish Chemical Agency, 2008. Vol. 80. 574 p.
243. Extraneal (icodextrin) Peritoneal Dialysis Solution, highlights of prescribing information. Режим доступа: <http://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadproduct.html?cid=20016&lid=1000%201&hid=20001&loadroot=true&categoryId=38532&pid=822955>.
244. Fernández-Perpén A., Pérez-Lozano M.L., Bajo M.A., Albar-Vizcaino P., Correa P.S., Peso G., et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (BicaVera) on *in vitro* and *ex vivo* epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *Peritoneal Dial. Int.* 2012. Vol. 3, N 3. P. 292–304.
245. Ferraz L. R. M., Santos F. L. A., Ferreira P. A., Maia-Junior R. T. L., Rosa T. A., Costa S. P. M., et al. Quality by design in the development and validation of analytical method by ultraviolet-visible spectrophotometry for quantification of hydroxychloroquine sulfate. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2014. Vol. 5 (11). P. 4666–4676.
246. Fine J., Frank H., Seligman A. M. The treatment of acute renal failure by peritoneal irrigation. *Ann. Surg.* 1946. Vol. 124. P. 857–875.
247. Gajjar A. H., Rhoden D. H., Kathuria P. et al. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. *Am. J. Surg.* 2007. Vol. 194. P. 872-876.

248. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxilliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68.
249. Guideline 2 «The initiation of dialysis». *Nephrol. Dialys. Transplant*. 2005. Vol. 20, Suppl 9. P. 3-7.
250. Guideline 5 «Peritoneal dialysis solutions». *Nephrol. Dialys. Transplant*. 2005. Vol. 20, Suppl 9. P. ix16-ix20.
251. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and controls documentation. 1999. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf>.
252. Guidance for industry: submission of documentation in applications for parametric release of human and veterinary drug products terminally sterilized by moist heat processes. Silver Spring, MD: FDA; 2010. Available at: <https://www.fda.gov/media/71461/download>.
253. Haishima Y., Kawakami T., Hasegawa C., Tanoue A., Yuba T., Isama K. et al. Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride. *J. Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*, 2014. Vol.102, N 4. P. 721–728. DOI: 10.1002/jbm.b.33052.
254. Hanrahan C. T., Himmele T. R., Diaz-Buxo J. A. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? *Adv. Perit. Dial.* 2012. Vol. 28. P. 126–130.
255. Haybrard, J., Simon, N., Danel, C. *et al.* Factors generating glucose degradation products in sterile glucose solutions for infusion: statistical relevance determination of their impacts. *Sci Rep*. 2017. №7. Article number: 11932, 8 p. DOI: 10.1038/s41598-017-12296-5.
256. He Q., Zhang W., Chen J. A meta-analysis of icodextrin versus glucose containing peritoneal dialysis in metabolic management of peritoneal dialysis patients. *Renal failure*. 2011. N 33 (10). P. 943–948.

257. Himmele R., Jensen L., Fenn D., Ho C.-H., Sawin D.-A., Diaz-Buxo J. A. A new neutral-pH low-GDP peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int.* 2012. 32 (4). P. 444–452. DOI: 10.3747/pdi.2011.00072.
258. Htay H., Johnson D. W., Wiggins K. J., Badve S. V., Craig J. C., Strippoli G. F. M., Cho Y. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Issue 10. Art. No.: CD007554. DOI: 10.1002/14651858.CD007554.pub3.
259. 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.
260. Hudz N. I., Filipaska A. M., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. The determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis by Winkler's and White's methods. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. P. 81–82.
261. Hudz N. I., Korytniuk R. S. Role of a renal pharmacist in the treatment of chronic kidney disease. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НфаУ, 2016. С. 18–19.
262. Hudz N. I., Korzeniowska K., Filipaska A. M., Wieczorek P. P. Analytical procedure of the determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НфаУ, 2016. С. 20–22.
263. Hudz N., Korzeniowska C., Wieczorek P. P., Korytniuk R., Filipaska A. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis. *19th JCF-Frühjahrssymposium* : book of abstracts, Mainz, Germany, March 29th – April 1st 2017. P. 290.

264. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P.P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, December 15th, 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.
265. Hudz N., Lagutina O. Research and development of peritoneal dialysis solutions. *Bridges in Life Sciences* : book of abstracts of the RECOOP 13th Annual Scientific Conference. Zagreb, 12–15 April, 2018. Zagreb, 2018. P. 60.
266. Hudz N. I., Leontiev D., Wiczorek P. P. Aspects of analytical procedure validation for assay of chlorides in the production of solutions for peritoneal dialysis. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 147–148.
267. Hudz N., Kobylynska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44.
268. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67.
269. Hudz N., Korzeniowska K., Wiczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018. Vol. 75, № 4. P. 875–883.
270. Hudz N. Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : abstract book of the International conference, Kaunas, 3 May 2019. Kaunas, 2019. P. 24
271. Hudz N., Lagutina O. Learning points around biocompatibility of PD solutions measured as in vitro proliferation of HepG2 and Vero cells. *6th Ukrainian Congress for Cell Biology with international representation* : proceedings, Jaremche, 18-21 June 2019. Yaremche, 2019. P. 92.

272. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2019. Vol. 76, N 4. P. 635–643.
273. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. *Pharmacia*. 2019. Vol. 66, N 3. P. 121–125.
274. Hudz N., Filipaska A., Stepaniuk N., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Study of Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions measured as *in vitro* cells viability. *Česka a slovenska farmacie*. 2019. Vol. 68, N 4. P. 161–172.
275. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopoeia of Ukraine approach. *Science and Practice 2019 : book of abstracts of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 15 November 2019*. Kaunas, 2019. P. 70.
276. ICH Topic Q2 (R1) Validation of analytical procedures: Text and methodology. Step 5. Note for guidance on validation of analytical procedures: Text and methodology (CPMP/ICH/381/95) in: *Proceedings of European Medicines Agency, London, Nov, 1994*.
277. Ikeda R., Vermeulen L. C., Lau E., Jiang Z., Saha S., Reichelderfer M., Kolesar J. M. Stability of infliximab in polyvinyl chloride bags. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2012. Vol. 69 (17). P. 1509–1512.
278. Jadhav M. L., Tambe S. R. Implementation of QbD approach to the analytical method development and validation for the estimation of propafenone hydrochloride in tablet dosage form. *Chromatography Research International*. 2013. Vol. 2013, Article ID676501, 9 pages. DOI: 10.1155/2013/676501.
279. Jayagopal B., Shivashankar M. Analytical Quality by Design – a legitimate paradigm for pharmaceutical analytical method development and validation. *Mechanics, Materials Science Engineering Journal, Magnolithe*. 2017. Vol. 9. DOI: 10.2412/mmse.96.97.276.

280. Jagirdar R. M., Bozikas A., Zarogiannis, Bartosova M., Schmitt C. P., Liakopoulos. Encapsulating peritoneal sclerosis: pathophysiology and current treatment options. *International journal of molecular sciences*. 2019. 20. P. 1–21.
281. Jansen J. J., Oldland A. R., Kiser T. H. Evaluation of phenylephrine stability in polyvinyl chloride bags. *Hosp Pharm*. 2014. 49 (5). P. 455–457. DOI: 10.1310/hpj4905-455.
282. Jenke D., Castner J., Egert T., et al. Extractables characterization for five materials of construction representative of packaging systems used for parenteral and ophthalmic drug products. *PDA Journal of pharmaceutical science and technology*. 2013. Vol. 67. P. 448–511.
283. Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2010. Vol. 15. P. 10–17.
284. Jha V., Wang A. Y.-M., Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27, Supple N 3. P. iii32–iii38. DOI: 10.1093/ndt/gfs113.
285. Jha V. ERSD burden in South Asia: the challenges we are facing. *Clin Nephrology*. 2015. Vol. 83, Supple N 1. P. S 7–S 10.
286. Ji E. and Kim Y. S. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. *Korean J Intern Med*. 2016. N 31. P. 1120–1130. DOI: 10.3904/kjim.2015.193.
287. Johnson D. W., Brown F. G, Clarke M., et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23 (6). P. 1097–1107. DOI:10.1681/ASN.2011121201.
288. Jörres A., Gahl G. M. , Frei U. *In vitro* studies on the effect of dialysis solutions on peritoneal leukocytes. *Perit Dial Int*. 1995. Vol. 15 (7 Suppl). P. S41-5; discussion S 45–46.
289. Justo P., Sanz A. B., Egido J., Ortiz A. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 2421–2429.

290. Kashyap D., Sharma A., Garg V. K., Tuli S., Kumar G., Kumar M., Mukherjee T. K. Reactive oxygen species (ROS): an activator of apoptosis and autophagy. *J. Biol. Chem. Sci.* 2016. № 3(2). P. 256–264.
291. Katsutani M., Ito T., Masaki T., Kohno N., Yorioka N. Glucose-based PD solution, but not icodextrin-based PD solution, induces plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2. *Ther Apher Dial.* 2007. 11(2). P. 94–100. DOI:10.1111/j.1744-9987.2007.00423.x.
292. Kaur G., Prinja S., Ramachandran R., Malhotra P., Lal Gupta K., Jha V. Cost of hemodialysis in a public sector tertiary hospital of India. *Clin Kidney J.* 2018. Vol. 11, N 5. P. 726–733. DOI: 10.1093/ckj/sfx152.
293. Kawanishi H., Fujimori A., Tsuchida K. et al. Markers in peritoneal effluent for withdrawal from peritoneal dialysis: multicenter prospective study in Japan. *Adv. Peritoneal. Dial.* 2005. Vol. 21. P. 134–138.
294. Kawanishi H., Honda K., Tsukada M., Oda H., Nitta K. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. *Peritoneal. Dial. Int.* 2013. Vol. 33. P. 242–251.
295. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Guideline 9. Dialysate calcium concentrations. *American Journal of Kidney Diseases.* Vol. 42, N 4, Suppl. 3. P. S99-S102.
296. Keepers Y. P., Pizao P. E., Peters G. J., Ark-Otte J.V., Winograd B., Pinedo H. M. Comparison of the sulforhodamine B protein and tetrazolium (MTT) assays for in vitro chemosensitivity testing. *Eur J Cancer.* 1991. Vol. 27, N 7. P. 897-900.
297. Kim C. D., Kwon H. M., Park S. H., Oh E. J., Kim M. H., Choi S. Y., Choi M. J., Kim I-S., Park M. S., Kim Y. J., Kim Y. L. Effects of low glucose degradation products peritoneal dialysis fluid on the peritoneal fibrosis and vascularization in a chronic rat model. *Ther Apher Dial.* 2007. 11(1). P. 56–64. DOI:10.1111/j.1744-9987.2007.00431.x.

298. Kjellstrand P., Martinson E., Wieslander A., Kjellstrand K., Jeppsson E., Svensson E., et al. Degradation in peritoneal dialysis fluids may be avoided by using low pH and high glucose concentration. *Peritoneal Dial. Int.* 2001. Vol. 4. P. 338–344.
299. Kjellstrand P., Erixon M., Wieslander A., Linden T., Martinson E. Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage. *Peritoneal Dial. Int.* 2004. Vol. 24, N 4. P. 385–391.
300. Kmecl V., Škerl M. I. A comparison of two methods for determination of HMF in honey and bee food: HPLC method versus spectrophotometric Winkler method. Proceedings of 49th Croatian & 9th International Symposium on Agriculture, Dubrovnik, Croatia. P. 471-475.
301. Kochling J., Wu W., Hua Y., Guan Q., Castaneda-Merced J. A platform analytical quality by design (AqBD) approach for multiple UHPLC-UV and UHPLC-MS methods development for protein analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2016. Vol. 125. P. 130–139. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.03.031
302. Konings C. J., Kooman J. P., Schonck M., Gladziwa U., Wirtz J., van den Wall Bake A. W. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int.* 2003. Vol. 63, N 4. P. 1556–1563. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00887.x.
303. Korybalska K., Wisniewska–Elnur J., Tróminska J., Jörres A., Breborowicz A., Witowski J. The role of glyoxalase pathway in reducing mesothelial toxicity of glucose degradation products. *Peritoneal Dial. Int.* 2006. Vol. 26. P. 259–265.
304. Kukurová K., Karovičová J., Greif G., Konajdová, Lehkozivová J. Determination of 5-Hydroxymethylfurfural after Winkler and by the HPLC Method for Authentication of Honey. *Chem. Pap.* 2006. 60(3). P. 186–191. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/227043930_Determination_of_5-hydroxymethylfurfural_after_Winkler_and_by_the_HPLC_method_for_authentication_of_honey.
305. Kumar V., Jha V. End-stage renal disease care in South Asia: demographics, economics, and opportunities. *Clinical Nephrology.* 2016. Vol. 86, Suppl. P. 24–26.

306. Kumar M., Shukla A. K., Bishnoi R. S., Jain C. P. Development of UV spectrophotometric method for the determination of benidipine hydrochloride by using design (QbD) approach. *Int. J. App. Pharm.* 2018. Vol. 10, N 4. P. 92–97.
307. Kumar R., Chandra A., Gupta S., Gautam P. K. Development and validation of UV spectrophotometric method for quantitative estimation of lafutidine in bulk and pharmaceutical form. *Int. J. App. Pharm.* 2017. Vol. 9, N 6. P. 75–79.
308. Langille S. E. Particulate matter in injectable drug products. *PDA J. Pharm. Sci. and Tech.* 2013. Vol. 67. P. 186–200.
309. Latini G. Ferri M., Chiellini F. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes. *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17, N 26. P. 2979–2989. DOI: 10.2174/092986710792064992.
310. Liao C.-T., Andrews R., Wallace L.E., Khan M. W. A., Kift-Morgan A., Topley N., Fraser D. J., and Taylor P. R. Peritoneal macrophage heterogeneity is associated with different peritoneal dialysis outcomes. *Kidney International*. 2017. 91. P. 1088–1103; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.030>.
311. Li P. K.-T., Kwong V. W.-K. Current challenges and opportunities in PD. *Seminars in Nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 2–9.
312. Li P. K.-T., Mintyre C. W. Inflammation and peritoneal dialysis. *Seminars in Nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 54–65.
313. Liberek T., Topley N., Jorres A. Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. *Nephron*. 1993. Vol. 65. P. 260–265.
314. Lim S.-W., Loh H.-S., Ting K.-N., Bradshaw T. D., Allaudin Z. N. Reduction of MTT to Purple Formazan by Vitamin E Isomers in the Absence of Cells. *Trop Life Sci Res.* 2015. 26(1). P. 111–120.
315. Linden T., Cohen N., Deppisch R., Kjellstrand P., Wieslander A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE): a cytotoxic glucose degradation product in fluids for peritoneal dialysis. *Kidney International*. 2002. Vol. 62. P. 697–703.

316. Liu Y., Zhang L., Lin A., Ni Z., Qian J., Fang W. Impact of break-in period on the short-term outcomes of patients started on peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2014. Vol. 34, N 1. P. 49–56.
317. Liu B., Feng S., Dairi G. et al. Transcriptome analysis of signaling pathways of human peritoneal mesothelial cells in response to different osmotic agents in a peritoneal dialysis solutions. *BMC Nephrology*. 2019. Vol. 20 (1):181. P. 1–12. DOI: 10.1186/s12882-019-1376-0.
318. Machmood U., Cho Y., Johnson D. W. (September 7th 2016). Peritoneal dialysis solutions. Chapter 2 from the book «Some Special Problems in Peritoneal Dialysis», Robert Ekart, IntechOpen, DOI: 10.5772/63504. Режим доступа: <https://www.intechopen.com/books/some-special-problems-in-peritoneal-dialysis/peritoneal-dialysis-solutions>.
319. Makawi S. Z. A., Taha M. I., Zakaria B. A., Siddig B, et al. Identification and quantification of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in some-containing food products by HPLC. *Pakistan J. Nutrit*. 2009. Vol. 8, N 9. P. 1391–1396.
320. Malik D. S., Kaur G. A validated stability-indicating RP-HPLC method for analysis of azelaic acid in pharmaceuticals. *Indian J. Pharm. Sci*. 2018. 80 (3). P. 503–509.
321. Mendelson A. A., Guan Q., Chafeeva I., Roza G. A., Kizhakkedathu J. N., Du C. Hyperbranched polyglycerol is an efficacious and biocompatible novel osmotic agent in a rodent model of peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2013. Vol. 33, N 1. P. 15–27.
322. Martis L. The Impact of sterilization methods on the quality of peritoneal dialysis solutions. In: Henderson L.W., Thuma R.S. (eds) *Quality Assurance in Dialysis*. Developments in Nephrology, 1999, vol 39. Springer, Dordrecht.
323. Miller M. A., Bankier C., Al-Shaeri M., Hartl M. C. J. Neutral Red cytotoxicity assays for assessing in vivo carbon nanotube ecotoxicity in mussels – Comparing microscope and microplate methods. *Marine Pollution Bulletin*. 2015. 101(2). P. 903–907. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2015.10.072.

324. Mittelmaier S., Fünfroeken M., Fenn D., Pischetsrieder M. 3-Deoxygalactosone, a new glucose degradation product in peritoneal dialysis fluids: Identification, quantification by HPLC/DAD/MSMS and its pathway of formation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011. № 4. P. 1689–1697. DOI: 10.1007/s00216-010-4456-3.
325. Mittelmaier S., Fünfroeken M., Fenn D. et al. Quantification of the six major α -dicarbonyl contaminants in peritoneal dialysis fluids by UHPLC/DAD/MSMS. *Anal Bioanal Chem*. 2011. Vol. 401. P. 1183–1193. doi:10.1007/s00216-011-5195-9
326. Mittelmaier S., Niwa T., Pischtsrieder M. Chemical and Physiological Relevance of glucose degradation products in peritoneal dialysis. *Journal of renal nutrition*. 2012. Vol. 22, N 1. P. 181-185. doi:10.1053/j.jm.2011.10.014.
327. Moinuddin Z., Summers A., Dellen D. V., Augustine T., Herrick S. E. Encapsulating peritoneal sclerosis – a rare but devastating peritoneal disease. *Frontiers in physiology*. 2015. Volume 5. P. 1–11.
328. Moncrief J. W. The birth and development of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol*. 2017. 189. P. 85–90. DOI:10.1159/000450689.
329. Morgan L.W., Wieslander A., M. Davies et al. Glucose degradation products (GDP) retard remesothelialization independently of glucose concentration. *Kidney Int*. 2003. Vol. 64. P. 1854–1866.
330. Morone A., Apte A., Mayura & Pandey M., R.A. Levulinic acid production from renewable waste resources: Bottlenecks, potential remedies, advancements and applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2015. Vol. 51. P. 548–565.
331. Murali M., Sathyanarayana D., Muthusethupathy M. Assessment of quality of life in chronic kidney disease patients using the kidney disease quality of life-short formtm questionnaire in Indian population: A community based study. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015. N 8. P. 271–274.
332. Nagalakshmik K, Suiathas S. Nanoencapsulation augments release efficacy and glucose tolerance of 14-deoxy,11,12-didehydroandrographolide loaded polycaprolactone nanoparticles in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes. *Int J App Pharm*. 2017. Vol. 9, Suppl 6. P. 49–53.

333. Nataatmadja M., Cho Y., Johnson D. W. Evidence for Biocompatible Peritoneal Dialysis Solutions. *Contrib Nephrol.* 2017. 189. P. 91–101. DOI:10.1159/000450690.
334. Noh H., Kim J. S., Han K-H., Lee G. T., Song J. S., Chung S. H. et al. Oxidative stress during peritoneal dialysis: implications in functional and structural changes in the membrane. *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 2022–2028.
335. Onkuma S. and Poole B. Cytoplasmic vacuolation of mouse peritoneal macrophages and the uptake into lysosomes of weakly basic substances. *The journal of cell biology.* 1981. Vol. 90 (3). P. 656-664. DOI:10.1083/jcb.90.3.656.
336. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2015.
337. Orellana E. A., Kasinski A. L. Sulforhodamine B (SRB) assay in cell culture to investigate cell proliferation. *Bio-protocol.* 2016. 6(21). DOI: 10.21769/BioProtoc.1984.
338. Ortiz A., Santamaria B., Montenegro J. (2011). Biocompatible Solutions for Peritoneal Dialysis, Progress in Peritoneal Dialysis / Ed. Dr. Ray Krediet. Available: <http://www.intechopen.com/books/progress-in-peritoneal-dialysis/biocompatible-solutions-for-peritonealdialysis>.
339. Ortiz A., Wieslander A., Linden T. et al. 3,4-DGE is important for side effects in peritoneal dialysis what about its role in diabetes. *Curr. Med. Chem.* 2006. Vol. 22. P. 2695–2702.
340. Pajek J., Kveder R., Bren A., Gucek A., Ihan A., Osredkar J., Lindholm B. Short-term effects of a new bicarbonate/lactate-buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Peritoneal. Dial. Int.* 2008. Vol. 1. P. 44–52.
341. Park J. W., Kang S. H., Do J. Y. Effects of low-glucose degradation product solution on peritoneal membrane characteristics in peritoneal dialysis patients: a 3-year follow-up study. *Iran J Kidney Dis.* 2014. 8 (1). P. 58–64.

342. Park K. H., Chung D. J. Stability study of docetaxel solution (0.9 %, saline) using non-PVC and PVC tubes for intravenous administration. *Biomat. Res.* 2015. Vol. 2, N 19. P. 1–5. DOI: 10.1186/s40824-014-0023-x.
343. Pastan S., Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med.* 1998. 338(20). P. 1428–1437. DOI:10.1056/NEJM199805143382006.
344. Paskiet D., Jenke D., Ball D., Houston C., Norwood D. L., Marcovic I. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). *PDA J Pharm Sci. and Tech.* 2013. Vol. 67. P.430–447.
345. Pawłowska I., Pawłowski L., Kocić I., Krzyżaniak N. Clinical and conventional pharmacy services in Polish hospitals: a national survey. *Int J Clin Pharm.* 2016. 38(2). P. 271–279. DOI:10.1007/s11096-015-0234-9.
346. Peraman R., Bhadraya K., Reddy P. Y. Analytical Quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. *Int J Anal Chem.* 2015. Article ID 868727, 9 pages; [http://dx.doi.org/ 10.1155/2015/868727](http://dx.doi.org/10.1155/2015/868727).
347. Perez R. P., Godwin A. K., Handel L. M., Hamilton T. C. A comparison of Clonogenic, Microtetrazolium and sulforhodamine B assays for determination of cisplatin cytotoxicity in human ovarian carcinoma cell lines. *Eur. J. cancer.* 1993. Vol. 29A, N 3. P. 395–399.
348. Perez M. G., Fourcade L., Mateescu M. A., Paguin J. Neutral Red versus MTT assay of cell viability in the presence of copper compounds. *Analytical Biochemistry.* 2017. Vol. 535. P. 43–46.
349. Peritoneal dialysis solutions and methods usable to minimize the injury and adverse physiological effects caused by peritonitis: patent 5955450 US, A 61 K 31/70. Application number 08/698,599; Filed: 16.08.1996; Date of patent: 21.09.1999.
350. Peritoneal dialysis solutions with polypeptides: patent 2001/0056062 US, A1. A61K 38/00. Application number 09/909,733; Filed: 20.07.2001; Publication date: 27.12.2001.

351. Peritoneal dialysis solution containing modified icodextrins: patent US 7,208,479 B2. AOIN 43/04. A 6LX 3L/75. A61 K 39/00. Application number 10/824,549; Filed 14.04.2004; Date of patent 24.04.2007.
352. Perl J., Nessim S., Bargman J. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both. *Kidney International*. 2011. Vol. 79. P. 814–824.
353. Phu N. H., Hien T. T., Mai N. T. H., Chau T. T. H., Chuong L. V., Loc P. P. et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, N 12. P. 895–902.
354. Polydextrose: <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/1896-1898%20Polydextrose.pdf>.
355. Poole C.Y. 1., Welten A.G.A., Wee P.M t., Paauw N. J., Djoraj A. N., Valentijn R. M., et al. A peritoneal dialysis regimen low in glucose and glucose degradation products results in increased cancer antigen 125 and peritoneal activation. *Peritoneal. Dial. Int.* 2012. Vol. 32, N 3. P. 305–315.
356. Prasad A. R., Thireesha B. UV-spectrophotometric method development and validation for the determination of lornoxican in microsponges. *International journal of applied pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, N 1. P. 74–78.
357. Putten R. J., Waal v. d. J. C., Jong d. E, Rasrendra C. B., Heeres H. J., Vries d. J. G. Hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical made from renewable resources. *Chem Rev.* 2013. 113 (3). P. 1499–1597. DOI: 10.1021/cr300182k.
358. Raj P., Gupta N. V. Process Analytical Technology (PAT): A Real Time Quality Assurance. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2016. 37 (2), P. 67–72.
359. Raymond C., Wazny L., Sood A. Standards of clinical practice for renal pharmacists. *Can J Hosp Pharm.* 2013. Vol. 66, N 6. P. 369–374.
360. Renolit medical brochure. Available: <https://www.renolit.com/ru/company/business-units/renolit-medical>.
361. Repetto G., Peso A. D., Zurita J. L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nature Protocols*. 2008. Vol. 3, N 7. P. 1125–1131.

362. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies.
363. Rozet E., Lebrun P., Debrus B., Boulanger B., Hubert P. Design Spaces for analytical methods. *Trends in Analytical Chemistry*. 2013. Vol. 42. P. 157–167. DOI: 10.1016/j.trac.2012.09.007.
364. Sadowski C. A., Lyder C., Yuksel N. Bisphosphonates for osteoporosis in patients with renal insufficiency: pharmacists' practices and beliefs. *JCPH*. 2016. Vol. 69, N 1. P. 14–22.
365. Sampaio J., Machado D., Gomes A. M., et al. Deciphering the contribution of biofilm to the pathogenesis of peritoneal dialysis infections: characterization and microbial behavior on dialysis fluids. *PLOS ONE*. 2016. DOI : 10.1371/journal.pone.0157870.
366. Sangshetti J. N., Deshpande M., Zaheer Z., Shinde D. B., Arote R. Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of chemistry*. 2017. Vol. 10. P. S3412-S3425.
367. Santamaria B., Uceró A.C., Reyero A., Selgas R., Ruiz-Ortega M., Catalan M., Catalán M. et al. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene as a mediator of peritoneal demesothelization. *Nephrolog Dial Transplant*. 2008. Vol. 23. P. 3307–3315.
368. Saxena R, West C. Peritoneal dialysis: a primary care perspective. *J Am Board Fam Med*. 2006. 19 (4). P. 380–389. DOI:10.3122/jabfm.19.4.380.
369. Saxena R. Peritoneal dialysis: a viable renal replacement therapy option [published correction appears in *Am J Med Sci*. 2005. 330(3). P. 110]. *Am J Med Sci*. 2005. 330 (1). P. 36–47. DOI: 10.1097/00000441-200507000-00007.
370. Schmitt C. P., von Heyl D., Rieger S., et al. Reduced systemic advanced glycation end products in children receiving peritoneal dialysis with low glucose degradation product content. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22(7). P. 2038–2044. DOI:10.1093/ndt/gfm148.
371. Schmitt C.P., Aufrich C. Is there such a thing as biocompatible peritoneal dialysis fluid? *Pediatr Nephrol*. 2017. 32. P. 1835–1843; DOI: 10.1007/s00467-016-3461-y.

372. Schweitzer M., Pohl M., Hanna-Brown M., et al. Implications and Opportunities of Applying QbD Principles to Analytical Measurements. *Pharmaceutical Technology* 2010. Vol. 34, Issue 2. Available at : <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=654746&pageID=1&sk=&date=>.
373. Safety Assessment of Di(2- ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080457.pdf>.
374. Segal L., Nistor I., Biesen W. V., Brown E. A., Heaf J. G., Lindley E., Farrington K., Covic A. Dialysis modality choice in elderly patients with end-stage renal disease: a narrative review of the available evidence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32 (1). P. 41–49. DOI:10.1093/ndt/gfv411.
375. Shabir G. A. Step-by-step analytical methods validation and protocol in the quality system compliance industry. 2004. Available at: [semanticscholar.org/paper/Step-by-step-analytical-methods-validation-and-in-Shabir/68718039ed36445c5e02c1100f21632f6858eff1?citationIntent=methodology#citing-papers](https://www.semanticscholar.org/paper/Step-by-step-analytical-methods-validation-and-in-Shabir/68718039ed36445c5e02c1100f21632f6858eff1?citationIntent=methodology#citing-papers).
376. Shaobin D., Jie L., Yuhui W., et al. Epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation of peritoneal mesothelial cells mediated by oxidative stress in peritoneal fibrosis rats. *J Cent South Univ (Med Sci)*. 2011. 36 (1). P. 34–43. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.006.
377. Shapira A, Shazman A, Ungar Y, Shimoni E. Reducing the formation of glucose degradation products in peritoneal dialysis solutions by ultrahigh temperature ohmic heating. *Mol Nutr Food Res*. 2007. 51 (4). P.473–478. DOI:10.1002/mnfr.200600115.
378. Simmchen J., Ventura P., Segura J. Progress in the removal of Di-[2-Ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood Bags. *Transfus. Med. Rev.* 2012. Vol. 26, N 1. P. 27–37. DOI: 10.1016/j.tmr.2011.06.001.
379. Siqueira B. G., Silva M. A. P., Moraes C. Synthesis of HMF from glucose in aqueous medium using niobium and titanium oxides. *Brazilian journal of petroleum and gas*. 2013. Vol. 7. P. 71–82.
380. Skoufos L., Topley N., Cooker L., Dawney A., Millar D., Holmes C. J., Faict D. The *in vitro* biocompatibility performance of a 25 mmol/bicarbonate/10 mmol/L lactate–

buffered peritoneal dialysis fluid. *Kidney International*. 2003. Vol. 64, Suppl. 88. P. S94–S99.

381. Solution for peritoneal dialysis: patent US 6,277,815 B1. A61K 38/00. Application number 09/183,225; Filed: 30.10.1998; Date of Patent: 21.08.2001.

382. Spielmann H., Genschow E., Liebsch M., Halle W. Determination of the starting dose for acute oral toxicity (LD50) testing in the up and down procedure (UDP) from cytotoxicity data. *Altern Lab Anim*. 1999. 27(6). P. 957–966. DOI:10.1177/026119299902700609.

383. Solution, in particular for hemodialysis or peritoneal dialysis and a method of preparing same: patent 6689393 US, B1, A61K 33/00. Application number 09/533,289; Filed 22.05.2000; Date of patent 10.02.2004.

384. Stable amino acid based bicarbonate solutions for peritoneal dialysis and hemodialysis: patent 1166787 EP, A2. A61K 33/10. Application number 01600017.6; Filed: 14.06.2001; Date of patent: 02.01.2002.

385. Stockert J.C., Blazquez-Castro A., Canete M., Horobin R. W., Villanueva A. MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. *Acta Histochemica*. 2012. 14. P. 785–796; <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2012.01.006>.

386. Szeto C. C., Johnson D. W. Low GDP solution and Glucose-sparing strategies for peritoneal dialysis. *Seminars in nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 30–42.

387. Tauer A., Bender T. O., Fleischmann E. H., Niwa T., Jörres A., Pischetsrieder M. Fate of the glucose degradation products 3-deoxyglucosone and glyoxal during peritoneal dialysis. *Mol. Nutr. Food Res*. 2005. Vol. 49 (7). P. 710-715. DOI: 10.1002/mnfr.200400111.

388. Takhar P., Mahant S. In vitro methods for Nanotoxicity Assessment: advantages and applications. *Arch. Appl. Sci. Res*. 2011. 3 (2). P. 389–403.

389. Teo B. W., Zhang L., Guh J.-Y., Tang C. W., Jha V., Kang D.-H., Tanchanco R. et al. Glomerular filtration rates in Asians. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018. №25(1). P. 41–48.

390. Theodoris M., Passadakis P., Kriki P., Gioka T., Panagoutsos S., Mourvali E., Thodis E., Kantartzi K., Vargemezis V. The alteration of dialysate cancer antigen 125 concentration under a biocompatible bicarbonate peritoneal dialysis solution and the preservation of mesothelial cell viability. *Renal Failure*. 2008. Vol. 30. P. 161–167.
391. Thomas B., Wulf S., Bikbov B., Perico N., Cortinovis M., et al. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 26, N 11. P. 2621–2633. DOI: 10.1681/asn.2014101017.
392. Tickner J.A., Schettler T., Guidotti T. et al. Health risks posed by use of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. *Am. J. Ind. Med.* 2001. Vol. 9, №1. P. 100–111.
393. Tomo T., Okabe E., Yamamoto T. Et al. Impact of 3,4-dideoxyglucosone-2-ene (3,4-DGE) on cytotoxicity of acidic heat-sterilized peritoneal dialysis fluids. *J. Artif Organs*. 2007. Vol. 1. P. 47–51.
394. Understanding peritoneal dialysis. The invention and development of peritoneal dialysis. Fresenius Medical Care. Available at: https://www.fresenius.com/media/Understanding_Peritoneal_Dialysis.pdf
395. Use of L-carnitine and its alkanoyl derivatives as osmotic agents in solutions for medical use: patent WO 01/26649 A1. Application number PCT IT 99/00317; Filing date 11.10.1999; Publication date 19.04.2001.
396. Usui T., Yanagisawa S., Ohguchi M. et al. Identification and determination of α -dicarbonyl compounds formed in the degradation of sugars. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007. Vol. 10. P. 2465–2472. DOI: 10.1271/bbb.70229.
397. Ünüvar S. Determination of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) in expired pharmaceutical syrups by using HPLC-DAD method. *JOTCSA*. 2018. N 5 (3). P. 1431–1440.
398. Vajrabhaya L. and Korsuwannawong S. Cytotoxicity evaluation of a Thai herb using tetrazolium (MTT) and sulforhodamine B (SRB) assays. *Journal of Analytical Science and Technology*. 2018. N 9. P. 15. P.1-6; DOI: 10.1186/s40543-018-0146-0.
399. Vichai V. and Kirtikara K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity

- screening. *Nature Protocols*. 2006. 1. P. 1112-1116. DOI: 10.1038/nprot.2006.179.
400. Wee P. M. , Ittersum F. J. The new peritoneal dialysis solutions: friends only, or foes in part?. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007. Vol. 3 (11). P. 604–612. DOI:10.1038/ncpneph0620.
401. Wieslander A., Linden T., Kjellstrand P. Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: How they can be avoided. *Peritoneal Dialysis International*. 2001. Vol. 2001. Suppl. 3. P. S119–S124.
402. Witowski J., Korybalska K., Wisniewska J., Breborowicz A., Gahl G., Frei U., Passlick-Deetjen J., Jörres A. Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesotelial cell function. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000. Vol. 11. P. 729–739.
403. Witowski J., Jörres A., Korybalska K., Ksiazek K., Wisniewska-Elnur J., Bender T.O., Passlick-Deetjen J., Breborowicz A. Glucose degradation product in peritoneal dialysis fluids: Do they harm? *Kidney Int*. 2003. Vol. 63 (Supplement 84). P. S148–151.
404. Witowski J., Bender T., Wisniewska-Elnur J. et al. Mesotelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. *Peritoneal Dial Int*. 2003. Vol. 23, N 4. P. 381–390.
405. Woodrow G., Fan S. L., Reid Ch., Denning J., Pyrah A. N. Renal Association Clinical Practice Guideline on peritoneal dialysis in adults and children. *BMC Nephrology*. 2017. N 18. P. 1–23. DOI 10.1186/s12882-017-0687-2.
406. Yanez-Mo M., Lara-Pezzi E., Selgas R. et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 5. P. 403–413.
407. Yu X., Mehrotra R., Yang X. Components of a successful peritoneal dialysis program. *Seminars in nephrology*. 2017. Vol. 37, N 1. P. 10–16.
408. Yamamoto T., Tomo T., Okabe E., Namoto S., Suzuki K., Hirao Y. Glutathione depletion as a mechanism of 3,4-dideoxyglucosone-3-ene-induced cytotoxicity in human peritoneal mesothelial cells: role in biocompatibility of peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24 (5). P. 1436–1442. DOI: 10.1093/ndt/gfn645.
409. Zappalá M., Fallico B., Arena E., Verzera A. Methods for the determination of HMF in honey: a comparison. *Food Control*. 2005. 16. P. 273-277. Available at:

file:///C:/Users/home/Downloads/Methods_for_the_determination_of_HMF_in_honey_A_co%20(1).pdf.

410. Zhou J., Cao X., Lin H., Ni Z., He Y. et al. Safety and effectiveness evaluation of a domestic peritoneal dialysis fluid packed in non-PVC bags: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015. Vol. 16. P. 592–596.

411. Zhang L., Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 12, Issue 1. P. 1–8.

412. Zhang J., Li J., Tang Y., Xue G. Rapid method for the determination of 5-hydroxymethylfurfural and levulinic acid using a double-wavelength UV spectroscopy. *Sci. World J.* 2013. Article ID 506329, 6 pages. DOI: 10.1155/2013/506329.

413. Zheng Z.-H., Anderstam B., Qureshi A. R., Heimbürger O., Wang T., Sodersten P. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats. *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 1447–1453.

414. Zimmeck T., Tauer A., Fuenfrocken M., Pischetsrieder M. How to reduce 3-deoxyglucosone and acetaldehyde in peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal. Dial. Int.* 2002. Vol. 22. P. 350–356.

415. <https://www.microqa.com/laboratories/molecular-cell-biology-virology-testine3g/cytotoxicity-cell-culture-cell-line/>

Додаток А

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

1. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.
2. Гудзь Н. І. Вплив рН на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2006. Вип. XV, Т. 2. С. 354–358.
3. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2007. Вип. XIX, Т. 2. С. 369–374.
4. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 5. С. 84–89 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
5. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
6. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А. Аналіз ринку інфузійних розчинів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 6. С. 28–31. (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
7. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 5. С. 71–76.
8. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 68–74.
9. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.
10. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxiliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68 (публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).
11. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів. *Фармацевтичний журнал*.

журнал. 2009. № 5. С. 94–101 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка та оформлення статті до друку).

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

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

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

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

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

17. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалісної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47 (особистий внесок: формулювання завдань досліджень у розрізі перитонеального діалізу, обговорення остаточної версії рукопису).

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

19. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.

20. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 2 (68). С. 33–40.

21. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.

22. Гудзь Н. І., Коритнюк Р.С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263 (особистий внесок: формулювання мети, вивчення асортименту і особливостей розчинів для перитонеального діалізу, зареєстрованих в Україні, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

23. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.
24. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25 (особистий внесок: формулювання завдань дослідження, узагальнення отриманих результатів власних технологічних експериментів, підготовка й оформлення статті до друку).
25. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 41–45 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опрацювання джерел літератури щодо кількісного визначення й нормування 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах, узагальнення отриманих результатів, участь у підготовці статті до друку).
26. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15, № 3. С. 101–109 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
27. Гудзь Н. И., Філіпська А. М. Элементы стандартизации та контролю якості лабораторних серий перитонеальных диализных растворов. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1(5). С. 4–12 (особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
28. Гудзь Н. И., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис концепції виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
29. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами. *Вестник фармации*. 2017. № 2 (76). С. 14–22.
30. Гудзь Н. И., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
31. Гудзь Н. И., Филиппская А. М., Лагутина О. С., Корытнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородамином В. *Вестник фармации*. 2017. № 4 (78). С. 59–66 (особистий

внесок: формулювання мети і завдань дослідження, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

32. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком.* 2017. № 4. С. 34–42 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

33. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus. Особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, проведення аналітичних досліджень і кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

34. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних експериментальних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

35. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних технологічних та аналітичних досліджень, кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

36. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2018. Vol. 75, N 4. P. 875–883 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus і Web of Science. Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних технологічних і аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

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

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

39. Hudz N., Filipiska A., Stepaniuk N., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Study of Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions measured as *in vitro* cells viability. *Česka a slovenska farmacie*. 2019. Vol. 68, N 4. P. 161–172 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, складання плану для експериментальних досліджень, проведення технологічних і аналітичних досліджень, кореляційного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

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

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації **Посібники**

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

42. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калинюка. Вінниця: Нова книга, 2013. 368 с. (Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як практикум для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. (Протокол № 3 від 16.10.2012 засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України; особистий внесок: зокрема самостійно написано текст заняття 3 в розрізі розчинів для перитонеального діалізу).

43. Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І., Дроздова А. О., Кобилінська Л. І. та ін. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитонеального діалізу: навч.-метод. посіб. / за заг. ред. О. П. Шматенка, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян. Київ: Видавництво Людмила, 2019. 184 с. (Рекомендовано до друку вченою радою Української військово-медичної академії

Міністерства оборони України: протокол № 206 від 12.07.2019; особистий внесок: самостійно написано розділ III «Макроелементи в розчинах для перитонеального діалізу» за консультування доцентки Л. І. Кобилінської зі схваленням остаточної версії рукопису науковим консультантом проф. Р. С. Коритнюк).

Публікації в інших виданнях

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

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

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

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

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

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

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

Інформаційний лист

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

Тези наукових конференцій, конгресів, з'їздів

52. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Мусянович В. М. Створення вітчизняних розчинів для перитонеального діалізу. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України* : матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 422–424.

53. Гудзь Н. І. До питання екстемпорального виготовлення перитонеальних діалізних розчинів. *Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури* : матеріали

науково-практичної конференції, м. Харків, 27–28 вересня 2007 р. Харків, 2007. С. 94–97.

54. Гудзь Н.І., Білоус С.Б. Використання біохімічних підходів для вибору допоміжних речовин та обґрунтування складу лікарських засобів. V Львівсько-Люблінська конференція з експериментальної та клінічної біохімії, м. Львів, 15–16 травня 2008 р. Львів, 2008.

55. Гудзь Н. І. Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозолактатних розчинах. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів* : тези доповідей Національної науково-технічної конференції з міжнародною участю, присвяченої 85-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», м. Львів, 15–18 жовтня 2008 р. Львів, 2008. С. 193.

56. Гудзь Н. І. Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів у полімерній упаковці. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали конференції, яка відбулася у межах VII з'їзду фармацевтів України, м. Харків, вересень 2010 р.

57. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Взаємозв'язок технології та нешкідливості перитонеальних діалізних розчинів. *100 років українському лікарському товариству* : матеріали Ювілейного XIII конгресу світової федерації українських лікарських товариств, м. Львів, 30 вересня–3 жовтня 2010 р. Львів, 2010. С. 319.

58. Гудзь Н. І. Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2012. №4 : матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії, м. Львів, 25–26 жовтня 2012 р. Львів, 2012. С. 468–469.

59. Ділай Н. В., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Особливості розробки методики виявлення бактеріальних ендотоксинів у перитонеальних діалізних розчинах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 106–108.

60. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5 наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 94–98.

61. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Аспекти належної практики промоції перитонеальних діалізних розчинів. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 34–35.

62. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. К вопросу лабораторной технологии перитонеальных диализных растворов. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і*

біотехнології : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 97–98.

63. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Сувала О. І. Передумови фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 82–85.

64. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Сувала О. І. Розробка лабораторної технології для перитонеального діалізного розчину з вмістом лактат-іонів 35 ммоль/л та глюкози моногідрату 2,5 %. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 12–13 червня 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 100–104.

65. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Ключові етапи фармацевтичної розробки розчинів перитонеальних діалізних розчинів. Матеріали VI конгресу Південно-Східного Європейського медичного форуму і XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Одеса, 9–12 вересня 2015 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2015. С. 266.

66. 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.

67. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок. *Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології* : тези доповідей III міжнародної наук.-практ. конф., 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. С. 41–42.

68. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Обґрунтування вмісту іонів кальцію в розчинах для перитонеального діалізу. *Бабенківські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015. Івано-Франківськ, 2015. С. 30.

69. 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.

70. Гудзь Н. И. Прямой спектрофотометрический метод выявления и определения продуктов разложения глюкозы в растворах для перитонеального диализа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 317–318.

71. Гудзь Н. І. Методики швидкого кількісного визначення хлоридів у розчинах для перитонеального діалізу. *Актуальні питання теоретичної, практичної та*

- експериментальної фармації* : зб. тез наукових робіт учасників Всеукраїнської наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 32–34.
72. Hudz N. I., Filipka A. M., Korzeniowska K., Wiczorek P. P. The determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis by Winkler's and White's methods. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. Р. 81–82.
73. Hudz N. I., Korytniuk R. S. Role of a renal pharmacist in the treatment of chronic kidney disease. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 18–19.
74. Hudz N. I., Korzeniowska K., Filipka A. M., Wiczorek P. P. Analytical procedure of the determination of 5-hydroxymethylfurfural in solutions for peritoneal dialysis. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 20–22.
75. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 90–91.
76. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Кори́тнюк Р. С. Осмоляльность как важный показатель качества парентеральных лекарственных форм и растворов для диализной терапии. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 15 квітня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 122–123.
77. Гудзь Н. И., Кори́тнюк Р. С. Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу. Матеріали XVI конгресу світової федерації українських лікарських товариств. м. Київ, 18–23 серпня 2016 р. Одеса : Вид-во Бартенєва, 2016. С. 83.
78. Hudz N., Korzeniowska C., Wiczorek P. P., Korytniuk R., Filipka A. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis. *19th JCF-Frühjahrssymposium* : book of abstracts, Mainz, Germany, 29 March–1 April 2017. P. 290.
79. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.
80. Hudz N., Lagutina O. Research and development of peritoneal dialysis solutions. *Bridges in Life Sciences* : book of abstracts of the RECOOP 13th Annual Scientific Conference. Zagreb, 12–15 April 2018. Zagreb, 2018. P. 60.
81. Гудзь Н. И., Каплун І. В., Кори́тнюк Р. С. Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній

упаковці. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 55–57.

82. Hudz N. I., Leontiev D., Wiczorek P. P. Aspects of analytical procedure validation for assay of chlorides in the production of solutions for peritoneal dialysis. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 147–148.

83. 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 (особистий внесок: схвалення тез для друку).

84. Hudz N. Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : abstract book of the International conference, Kaunas, 3 May 2019. Kaunas, 2019. P. 24

85. Hudz N., Lagutina O. Learning points around biocompatibility of PD solutions measured as in vitro proliferation of HepG2 and Vero cells. *6th Ukrainian Congress for Cell Biology with international representation* : proceedings, Jaremche, 18–21 June 2019. Yaremche, 2019. P. 92.

86. Гудзь Н. І. Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Вип. 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 166–167.

87. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopoeia of Ukraine approach. *Science and Practice 2019* : book of abstracts of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 70.

Додаток Б



EUROPEAN UNION
POLAND
OPOLE UNIVERSITY

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP

THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIIA HUDZ

HAS BEEN TRAINED IN THE LABORATORIES OF ANALYTICAL AND
ECOLOGICAL CHEMISTRY OF FACULTY OF CHEMISTRY AND
CONDUCTED IDENTIFICATION AND ASSAY OF 5-
HYDROXYMETHYLFURFURAL AND LACTATE IONS IN PERITONEAL
DIALYSIS SOLUTIONS, FLAVONOIDS IN ETHANOL EXTRACTS OF
BEEBREAD, AND ALSO GOT ACQUAINTED WITH FUNCTIONS OF THE
ANALYTICAL EQUIPMENT OF THESE LABORATORIES

Dean of Faculty of Chemistry
Opole University
Professor

Piotr P. Wieczorek, Ph. D. D.Sc.

11.07-04.08 2016 P. Wieczorek
Dziekan
Wydziału Chemii
prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek

Opole University Rector
Professor

Marek Masnyk, Ph. D. D.Sc.

Rektor
Uniwersytetu Opolskiego

Marek Masnyk
prof. dr hab. Marek Masnyk

Продовж. дод. Б



**EUROPEAN UNION
POLAND
OPOLE UNIVERSITY**

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP

**THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIA HUDZ
IN TERM OF 20.02.2017-25.02.2017**

**HAS BEEN TRAINED IN THE LABORATORIES OF ANALYTICAL AND
ECOLOGICAL CHEMISTRY OF FACULTY OF CHEMISTRY AND
CONDUCTED**

- 1) SPECTROFOTOMETRIC STUDIES OF SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS,**
- 2) IDENTIFICATION OF PHENOLIC SUBSTANCES IN ETHANOL EXTRACTS OF BEEBREAD BY METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY AND**
- 3) 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.**

**Dziekan
Wydziału Chemii**

prof. dr hab. inż. Piotr P. Wiczorek

Продовж. дод. Б



EUROPEAN UNION
POLAND
UNIVERSITY OF OPOLE

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP AND RESEARCH STAY

**THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIIA HUDZ**

has been trained in the laboratories of analytical and ecological chemistry of Faculty of Chemistry and conducted such main experimental works

- 1) approbation of pharmacopeia analytical procedures of assay of glucose in solutions for dialysis therapy by iodometric method (7.09.17-16.09.2017),
- 2) development of the analytical procedures of assay of cations in solutions for peritoneal dialysis by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (3.10.2017-31.10.2017, 19.11.2017-26.11.2017, 10.12.2017-14.12.2017, 16.04.2018-22.04.2018),
- 3) development and validation of alternative analytical procedures of assay of glucose and chlorides in solutions for dialysis therapy (2.01.2018-14.01.2018),
- 4) development and validation of the alternative analytical procedure of assay of lactates in solutions for peritoneal dialysis (13.02.2018-11.03.2018),
- 5) spectrophotometric studies of glucose degradation products in solutions for peritoneal dialysis, acetates in concentrates for hemodialysis (25.05.2018-31.05.2018, 17.06.2018-1.07.2018),
- 6) development of protocols of validation of the analytical procedures, generalization of the obtained experimental studies, writing scientific thesis, papers, presentations, lectures and dissertation for obtaining scientific degree of Doctor pharmaceutical sciences in the field of technology of medicinal products during research stay,
in the frames of performing project «Analytical studies of solutions for dialysis therapy» financed by the International Visegrad Fund in the term of September 2017 – July 2018,
- 7) technological and analytical studies of the development of ethanol extracts of beebread, propolis, *Saturea montana*, *Salvia sclarea*, *Cárthamus tinctorius* (spectrophotometric method of assay of the total flavonoids content) during above mentioned period of research stay in University of Opole,
- 8) got acquainted with educational process of students of the Faculty of Chemistry,
- 9) got acquainted with functions of the analytical equipment of the Faculty of Chemistry.



**Dean of Faculty of Chemistry
Opole University
Professor
Piotr P. Wiczorek, Ph. D. D.Sc.**

P. Wiczorek

Продовж. дод. Б



EUROPEAN UNION
POLAND
UNIVERSITY OF OPOLE

**CERTIFICATE OF TRAINEESHIP AND RESEARCH STAY
THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIIA HUDZ**

**has been trained in the laboratories of analytical and ecological chemistry of Faculty of
Chemistry and conducted such main works
in the time of 17.12.2018-08.01.2019**

- 1) development and validation of the alternative analytical procedure of identification and assay of lactates in solutions for peritoneal dialysis for production,
- 2) generalization of the obtained experimental studies, writing scientific papers dedicated to validation of analytical procedures with usage of the conceptions of Analytical Quality by Design and the State Pharmacopeia of Ukraine; and dissertation for obtaining scientific degree of Doctor pharmaceutical sciences in the field of technology of medicinal products during research stay,
- 3) technological and analytical studies of the development of ethanol extracts of *Thymus vulgaris* and *Salvia officinalis* (spectrophotometric method of assay of the total flavonoids content),
- 4) got acquainted with educational process of students of the Faculty of Chemistry,
- 5) got acquainted with functions of the analytical equipment of the Faculty of Chemistry.

**Dean of Faculty of Chemistry
Opole University
Professor
Piotr P. Wiczorek, Ph. D. D.Sc.**

P. Wiczorek

UNIWERSYTET OPOLSKI
Wydział Chemii
45-052 OPOLE, ul. Oleska 48
tel. 77 452 71 00
fax 77 452 71 01



Продовж. дод. Б



EUROPEAN UNION
POLAND
UNIVERSITY OF OPOLE

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP AND RESEARCH STAY

**THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIA HUDZ**

**has been trained in the laboratories of analytical and ecological chemistry of Faculty of
Chemistry and conducted such main research
in the time of 01.07.2019-06.07.2019**

- 1) performing inter-day precision studies for validation of the alternative analytical procedure of assay of glucose in solutions for peritoneal dialysis for production;
- 2) stability studies of solutions for peritoneal dialysis;
- 3) generalization of the obtained experimental studies, writing scientific papers dedicated to validation of analytical procedures with usage of the conception of the State Pharmacopeia of Ukraine;
- 4) analytical studies of the development of ethanol extracts of *Thymus vulgaris*;
- 5) got acquainted with functions of the analytical equipment of the Faculty of Chemistry including CAMAG for performing high performance thin-layer chromatography (HPTLC).

**Dean of Faculty of Chemistry
Opole University
Professor
Piotr P. Wieczorek, Ph. D. D.Sc.**

P. Wieczorek



Продовж. дод. Б



EUROPEAN UNION
POLAND
UNIVERSITY OF OPOLE

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP AND RESEARCH STAY

**THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIA HUDZ**

**has been trained in the laboratories of analytical and ecological chemistry of Faculty of
Chemistry and conducted such main research
in the time of 07.08.2019-22.08.2019**

- 1) stability studies of solutions for peritoneal dialysis;
- 2) generalization of the obtained experimental studies, writing scientific papers dedicated to validation of analytical procedures with usage of the conception of the State Pharmacopeia of Ukraine;
- 3) analytical studies of the development of ethanol extracts of some species of the *Lamiaceae* family;
- 4) got acquainted with functions of the analytical equipment of the Faculty of Chemistry including CAMAG for performing high performance thin-layer chromatography (HPTLC).

**Dean of Faculty of Chemistry
Opole University
Professor
Piotr P. Wiczorek, Ph. D. D.Sc.**

UNIWERSYTET OPOLSKI
Wydział Chemii
45-052 OPOLE, ul. Ofeska 48
tel. 77 452 71 00
fax 77 452 71 01

Додаток В

Погоджую
Директор ДП «Фарматрейд»
канд. техн. наук Пиріг О.Б.

01. 2020 р.

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ПЕРИТОНЕАЛЬ 2,5 %,
розчин для перитонеального діалізу
по 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 1500 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у контейнері

Продовж. дод. В

Склад:

<i>Діюча речовина:</i>	на 1000 мл
Натрію хлорид	5,380 г
Кальцію хлорид гексагідрат	0,274 г
Магнію хлорид гексагідрат	0,0508 г
Натрію лактат	4,480 г
Глюкози безводної або глюкози моногідрату	23,00 г 25,00 г
<i>Допоміжні речовини:</i>	
1М розчину хлористоводневої кислоти	до рН від 5,60 до 6,00
1М розчину натрію гідроксиду	за потреби корекції рН напівпродукту до 5,6–6,0
Вода для ін'єкцій	до 1000 мл

Теоретична осмолярність: близько 395 мосмоль/л

Йонний склад на 1000 мл препарату:

Na ⁺	3,0360 г	132 ммоль
Ca ²⁺	0,0500 г	1,25 ммоль
Mg ²⁺	0,0060 г	0,25 ммоль
Cl	3,3725 г	95 ммоль
Лактат	3,5600 г	40 ммоль

Продовж. дод. В

СПЕЦИФІКАЦІЯ

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Прозора безбарвна або жовтувата рідина	За п. 1 МКЯ
Ідентифікація:	Реакція (с) на натрій Реакція на кальцій (с) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (а) на хлориди Реакція на лактати Характерна реакція на цукри з мідно-тартратним 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
Прозорість розчину	Має бути прозорим	За п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.2.1
Кольоровість розчину	Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон Y ₄	За п. 4 МКЯ, ДФУ, 2.2.2, метод I
pH	Від 5,0 до 6,5	За п. 5 МКЯ, ДФУ, 2.2.3
5-гідроксиметил-фурфуролу (5-ГМФ)	Не більше ніж 0,920 %	За п. 6 МКЯ, ДФУ, 2.2.25
Алюміній	Не більше ніж 10 мкг/л	За п. 7, МКЯ, ДФУ, 2.2.23
Об'єм, що витягається	Не менший номінального	За п. 8 МКЯ, ДФУ, 2.9.17
Стерильність	Має бути стерильним	За п. 9 МКЯ, ДФУ, 2.6.1
Бактеріальні ендотоксини Або Пірогени	Граничний вміст ендотоксинів має бути менше ніж 0,25 МО/мл Має бути апірогенний	За п. 10 МКЯ, ДФУ, 2.6.14 ДФУ, 2.6.8
Механічні включення: видимі частки	Практично вільний від часток	За п. 11 МКЯ, ДФУ, 2.9.20
Механічні включення: невидимі частки	Має витримувати вимоги	За п. 12 МКЯ, ДФУ, 2.9.19
Кількісне визначення натрій-йон	від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	За п. 13.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.22, метод I
кальцій-йон		За п. 13.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.23
магній-йон		За п. 13.3 МКЯ
хлорид-йони		За п. 13.4 МКЯ
натрію лактат		За п. 13.5 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
Глюкоза		За п. 13.6 МКЯ

Продовж. дод. В

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Опис. Прозора безбарвна або жовтувата рідина

2. Ідентифікація.

2.1. 1 мл препарату дає характерну реакцію (с) на натрій (ДФУ, 2.3.1, N).

2.2. 40 мл препарату випарюють до об'єму не більше ніж 4 мл і не менше ніж 2,6 мл, додають 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату; відразу утворюється каламуть білого кольору, яка протягом 8 хвилин перетворюється в білий осад (кальцій) (ДФУ, 2.3.1, N).

2.3. до 0,1 мл розчину титанового жовтого додають 10 мл води, 2 мл досліджуваного розчину і 1 мл 1М розчину натрію гідроксиду; утворюється рожеве забарвлення (магній).

2.4. 2 мл препарату дає характерну реакцію (а) на хлориди (ДФУ, 2.3.1).

2.5. 5 мл препарату дають характерну реакцію на лактати (ДФУ, 2.3.1).

2.6. До 1 мл препарату додають 5 мл *мідно-тартратного розчину Р* і нагрівають до кипіння; з'являється цегляно-червоний осад (цукри).

3. Прозорість розчину. Препарат має бути прозорим (ДФУ, 2.2.1).

4. Кольоровість розчину. Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон Y_4 (ДФУ, 2.2.2, метод I).

5. рН. Від 5,0 до 6,5 (ДФУ, 2.2.3).

6. 5-ГМФ. Визначення проводять методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці (ДФУ, 2.2.25).

Ультрафіолетовий спектр поглинання препарату в області від 200 нм до 360 нм може мати максимуми поглинання за довжини хвилі від 272 нм до 286 нм. Допускається відсутність максимуму поглинання.

Одночасно визначають оптичну густина за довжини хвилі 228, 229 і 230 нм та в максимумі поглинання.

Вміст 5-ГМФ розраховують за формулою:

$$C = \frac{A}{A^{1\%}_{1\text{см}}} = \frac{A \cdot M \cdot m}{\varepsilon \cdot 10} = \frac{A \cdot 126}{16830 \cdot 10} = \frac{A}{1336}$$

де С – концентрація 5-ГМФ у відсотках;

А – оптична густина ПДР;

$A^{1\%}_{1\text{см}}$ – питомий показник поглинання 5-ГМФ;

ε - молярний показник поглинання 5-ГМФ ($16830 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$);

М. м. – молярна маса 5-ГМФ (126 моль/л).

Вміст 5-ГМФ у препараті не повинен перевищувати $0,920 \cdot 10^{-3} \%$.

Величина оптичної густини за довжин хвиль від 228 до 230 нм використовується як показник при випуску.

7. Алюміній. Не більше ніж 10 $\mu\text{г/л}$ (ДФУ, 2.2.23, метод 1).

8. Об'єм, що витягається. Препарат має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.17.

9. Стерильність. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 1.4 (2.6.1.) методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи відкритого типу та мембранних фільтрів типу НАЕР 047 АW виробництва фірми Millipore, або аналогічних, що забезпечують придатність методики.

100 мл вмісту контейнера пропускають крізь 2 мембранних фільтри каністр «Стерітест» ТЗНААВ 210 (по 50 мл на кожне середовище), після закінчення фільтрації в одну каністру вносять 100 мл тіогліколевого середовища, в іншу – 100 мл соєво-казеїнового бульйону.

Інкубацію посівів, облік та інтерпретацію результатів здійснюють відповідно до вимог ДФУ 1.4 (2.6.1.).

Продовж. дод. В

10. Бактеріальні ендотоксини. Гранічний вміст бактеріальних ендотоксинів має бути менше ніж 0,25 МО/мл. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.14,

Або

Пірогени. Препарат має бути апірогенним.

Тест-доза: 10 мл препарату на 1 кг маси кроля. Вводити внутрішньовенно протягом 4 хв.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.8.

11. Механічні включення: видимі частки. Практично вільний від часток. (ДФУ, 2.9.20).

12. Механічні включення: невидимі частки. Препарат має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.19, метод I.

Дане випробування базується на методі описаному в ДФУ, 2.9.19. Проводять дане випробування відповідно до такої методики.

Обладнання: проводять підрахунок часток із використанням лічильника часток, робота якого базується на принципі світлоблокування.

Реактиви: вода, вільна від часток, Р. Воду Р фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0,22 мкм.

Для того, щоб переконатися у відповідності умов випробування вимогам і в належній якості очищення обладнання, скляного посуду й води, треба виконати таке випробування. Визначають наявність механічних включень у п'яти пробах води, вільної від часток, Р (кожна по 5 мл), згідно з методикою, описаною нижче. Якщо у 25 мл об'єднаної проби кількість часток розміром 10 мкм або більше перевищує 25, прийняті запобіжні заходи для випробувань недостатні. Повторюють підготовчі стадії, доки обладнання, скляний посуд і вода не стануть придатними для випробування.

Випробування з препаратом. Від кожної серії з різних місць відбирають 10 контейнерів. Перемішують вміст контейнерів, повільно та безперервно перевертаючи їх 20 разів. Обережно видаляють ковпачок. Розкривають контейнер, знімаючи пробку та уникаючи внесення будь-якого забруднення. Для видалення бульбашок повітря розчин відстоюють протягом 2 хв або обробляють ультразвуком.

Процедура виміру. Визначають кількість часток у чотирьох пробах в об'ємі 12,5 мл кожна, і підраховують кількість часток із розмірами, що дорівнюють або перевищують 10 мкм і 25 мкм. Виключають результат, одержаний для першої проби, і розраховують середню кількість часток в 1 мл препарату.

Оцінка результатів. Розраховують середню кількість часток в 1 мл препарату за такою формулою:

$$\text{Середня кількість часток в 1 мл препарату} = \frac{\sum \text{часток}}{\text{Кількість проб} \cdot \text{Вимірюваний об'єм проби}}$$

\sum часток – сума часток відповідного розміру, визначених в 12,5 мл розчину, у трьох пробах;

кількість проб – 3;

вимірюваний об'єм проби – 12,5 мл.

Аналітичний результат для серії являє собою середнє значення часток для 10 контейнерів, у частках на 1 мл препарату.

Розраховують результати середнього значення часток кожного розміру в 1 мл препарату на серію за формулою:

$$\text{Середня кількість часток в 1 мл препарату на серію} = \frac{\sum \text{середніх кількостей часток в 1 мл одного контейнера}}{\text{Кількість досліджених контейнерів}}$$

Розрахунок результату може також проводитись з використанням програмного забезпечення вимірювального пристрою.

Препарат витримує випробування, якщо середня кількість часток у випробуванних контейнерах не перевищує 25 в 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 3 в 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше.

Продовж. дод. В

13. Кількісне визначення**13.1. Йони натрію**

Вміст йонів натрію 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 йонів натрію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готуються, використовуючи основний розчин натрію (200 ppm Na). Вимірюють абсорбцію при 589,0 нм, використовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

13.2. Йони кальцію

Вміст йонів кальцію визначається методом ААС (ДФУ, 2.2.23, метод 1) та повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від їх заявленого вмісту.

Досліджуваний розчин - препарат, розведений до концентрації йонів кальцію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готуються, використовуючи основний розчин кальцію (1,00 мг/см³ Ca, фон 0,1 моль/дм). Вимірюють абсорбцію при 422,7 нм, використовуючи лампу як джерело радіації та повітряно-пропанове або повітряно-ацетиленове полум'я.

Компенсаційний розчин: розчин компонентів, які вміщуються у досліджуваному розчині для визначення йонів кальцію.

Приготування компенсаційного розчину. 80 мл розчину плацебо переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Склад розчину плацебо:

натрію хлориду – 0,538 г;

0,508 % розчину магнію хлориду гексагідрату – 1 мл, що еквівалентно 0,00508 г магнію хлориду гексагідрату;

60 % розчину натрію лактату – 0,747 г, що еквівалентно 0,448 г натрію лактату;

глюкози моногідрату – 2,5 г;

води для ін'єкцій до 100 мл.

Приготування калібрувальних розчинів у діапазоні від 70 % до 130 % від заявленого вмісту:

Стандартний розчин 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.

1. Стандартний розчин Ca 2,8 мкг/мл – 2,80 мл стандартного розчину 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.
2. Стандартний розчин Ca 3,4 мкг/мл – 3,40 мл стандартного розчину 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.
3. Стандартний розчин Ca 4,0 мкг/мл – 4,00 мл стандартного розчину 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.
4. Стандартний розчин Ca 4,6 мкг/мл – 4,60 мл стандартного розчину 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.
5. Стандартний розчин Ca 5,2 мкг/мл – 5,20 мл стандартного розчину 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.

Приготування досліджуваного розчину: 8,0 мл препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 0,72 мл розчину азотної кислоти 1:1 і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

Продовж. дод. В

Вміст йонів кальцію від заявленого вмісту методом Б розраховують за формулою, використовуючи рівняння калібрувальної прямої:

$$X_{Ca,\%} = \frac{X \times 100 \times 100}{40 \times 8 \times 1,25} = X \times 25,$$

де X – значення розраховане з калібрувальної кривої, мг/л;

8 і 100 – розведення 8 мл препарату до 100 мл розчину;

40 – перерахунок з мг/л у ммоль/л;

1,25 – заявлений вміст йонів кальцію, у ммоль/л.

13.3. Йони магнію

Вміст йонів магнію визначається методом ААС та повинен бути в межах від 95,0 % до 105,0 % від їх номінального вмісту (ДФУ, 2.2.23, метод І).

Досліджуваний розчин – препарат, розведений до концентрації йонів магнію, придатної для вимірювань на конкретному приладі. Стандартні розчини готуються, 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).

200,0 мл препарату вміщують у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 40 мл *аміачного буферного розчину рН=10 Р*, 0,05 г *індикаторної суміші протравного чорного 11 Р*, титрують 0,05 М *розчином натрію едетату* до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє. Титрується сума йонів кальцію і магнію.

Паралельно проводиться контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, які витрачені на титрування проби і контрольного дослід, повинна бути в межах від 5,7 мл до 6,3 мл при вмісті йонів кальцію і магнію в розчині (1,25 ммоль/л \pm 5 %) і (0,25 ммоль/л \pm 5 %), відповідно.

Вміст йонів магнію (X), у мг/л, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V_2 - \frac{X_{Ca} \times 200}{2,004 \times 1000}) \times K_n \times 1,2155 \times 1000}{200} = \left(V_2 - \frac{X_{Ca}}{10,02} \right) \times K_n \times 6,0775$$

де V_2 – об'єм 0,05 М розчин натрію едетату, витрачений на титрування суми йонів кальцію і магнію, в мл;

X_{Ca} – вміст кальцію, у мг/л, знайдений методом ААС;

200 – ЛЗ, взятий на титрування згідно з методикою трилометричного визначення суми йонів 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.

13.4. Хлорид-іон

10,0 мл препарату вміщують в конічну колбу місткістю 100 і титрують 0,1 М *розчином срібла нітрату* до оранжево-жовтого забарвлення (індикатор 0,8 мл *розчину калію хромату Р*).

1 мл 0,1 М *розчину нітрату срібла* відповідає 3,546 мг хлор-іону, якого в 1 л препарату має бути від 3,488 г до 3,497 г.

13.5. Натрію лактат

1 мл ЛЗ вносять в мірну колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину рухомою фазою до мітки (досліджуваний розчин).

По 20 мкл досліджуваного розчину і розчину стандартного зразка (СЗ) літію лактату попеременно хроматографують на рідинному хроматографі з УФ-детектором, отримуючи не менше ніж 3 хроматограм для кожного з розчинів за таких умов:

Продовж. дод. В

- колонка з сорбентом октадецилсилілісілікагель (Nucleosil C₁₈);
- рухома фаза: вода – розчин октиламіну в ацетонітрилі (90:10), рН якої доведено до $7,0 \pm 0,05$ 10% розчином фосфорної кислоти;
- швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв або 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 210 нм.

Час хроматографування ЛЗ повинен бути в 3 рази більший за час утримування піку натрію лактату.

Вміст натрію лактату в розчині для перитонеального діалізу (C_x), у ммоль в 1 л розчину, розраховують за формулою:

$$C_x = \frac{S_x \times C_{Li} \times 112 \times 10 \times 10 \times 1000}{S_{Li} \times 96 \times 112} = \frac{S_x \times C_{Li} \times 1041,7}{S_{Li}} \quad (2.13)$$

де S_x – площа піку лактат-йонів на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_{Li} – площа піку лактат-йонів на хроматограмі розчину СЗ літію лактату;

C_{Li} – концентрація літію лактату у розчині СЗ;

112 – молярна маса натрію лактату;

96 – молярна маса літію лактату;

10 і 10 – перерахунок на концентрацію г у 100 мл розчину та г в 1 л розчину;

1000 – перерахунок з моль/л на ммоль/л.

Вміст лактат-йонів в розчині для перитонеального діалізу повинен бути від 95 % до 105 % від заявленого вмісту .

Примітки:

1. Приготування СЗ літію лактату. 0,04 г L-літію лактату (фірма “Sigma Aldrich”, кат. номер 27848-80-2 або аналогічний) поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють в 50 мл рухомої фази, доводять об’єм розчину рухомою фазою до мітки і перемішують.

10 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об’єм розчину рухомою фазою до мітки і перемішують.

2. Приготування 2 % розчину октиламіну в ацетонітрилі. 2 мл октиламіну вносять в мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об’єм до мітки ацетонітрилом.

3. Приготування 10 % розчину фосфорної кислоти. У мірну колбу місткістю 100 мл вносять 50 мл води і 10 мл кислоти фосфорної концентрованої, доводять об’єм розчину до мітки і перемішують.

13.6. Глюкоза

4,0 мл ПДР переносять у конічну колбу об’ємом 100 мл, вносять 16 мл очищеної води, 25 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію і 20 мл 0,05 М розчину йоду. Отримана суміш витримується протягом 10 хв у темноті. Після цього додають 3 мл розведеної сірчаної кислоти. Отриману суміш титрують 0,1 М натрію тіосульфатом, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю R, доданого в кінці титрування.

Проводять контрольний дослід за наведеною методикою, використовуючи 20,0 мл води очищеної R, 25 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію і 20 мл 0,05 М розчину йоду.

Вміст глюкози (X_1), у % в розчині для ПД від заявленого вмісту, розраховується за такою формулою:

$$X_1 = \frac{(V_{blank} - V_1) \cdot K \cdot 0,009008 \cdot 100 \cdot 100}{V \cdot k} = \frac{(V_{blank} - V_1) \cdot K \cdot 90,08}{V \cdot k}$$

де: V_1 - об’єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, що використовується для титрування досліджуваного розчину, у мл;

K - коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М натрію тіосульфату;

Продовж. дод. В

V_{blank} - об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, що використовується у контрольному досліді, у мл;

V - об'єм розчину, взятий для кількісного визначення глюкози;

k - коефіцієнт перерахунку (2,27 - для розчинів із вмістом моногідрату глюкози 2,5 %).

Вміст глюкози повинен становити від 95 % до 105 % від заявленого вмісту.

УПАКОВКА

по 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 1500 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у контейнері

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати за температури не нижче 4 °С.

МАРКУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу:	
ПЕРИТОНЕАЛЬ 2,5 %	
Peritoneal 2,5 %	
2. Інформація щодо штрих-коду лікарського засобу:	
Наявний	
3. Діючі речовини:	
Йони натрію 132 ммоль/л; йони кальцію 1,25 ммоль/л; йони магнію 0,25 ммоль/л; хлорид-йони 95 ммоль/л, лактат-йони 40 ммоль/л.	
<i>(у якісному та кількісному вираженні з зазначенням їхнього вмісту в одиниці дози або, залежно від способу застосування, в одиниці об'єму чи маси, з використанням їх міжнародних непатентованих або загальноприйнятих назв)</i>	
1000 мл розчину містять:	
Натрію хлорид	5,38 г
Кальцію хлорид гексагідрат	0,2740 г
Магнію хлорид гексагідрат	0,0508 г
Натрію лактат	4,4800 г
Глюкоза безводна або глюкози моногідрату	23,0 г або 25,0
Теоретична осмолярність близько 395 мосмоль/л	
4. Перелік допоміжних речовин:	
1М розчин хлористоводневої кислоти	
вода для ін'єкцій	
5. Лікарська форма з зазначенням маси, об'єму або кількості одиниць дозування, що містяться в упаковці:	
розчин для перитонеального діалізу по 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 1500 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у контейнері	
6. Спосіб, а за потреби – шлях введення лікарського засобу:	
Інтраперитонеально	
7. Особливі застереження щодо того, чи слід зберігати лікарський засіб у недоступному для дітей місці й за потреби поза полем зору дітей:	
Зберігати в недоступному для дітей місці	
8. Якщо лікарський засіб призначено для самостійного лікування, інформацію для його застосування:	
Відпускається за рецептом лікаря. Застосовувати за призначенням лікаря	
9. Інші особливі застереження стосовно лікарського засобу (за потреби):	
Стерильно. Апірогенний або вільний від бактеріальних ендотоксинів	

Продовж. дод. В

10. Дата закінчення терміну придатності (місяць/рік) (зазначається останній місяць, коли термін придатності дійсний):

Придатний до

11. Умови зберігання, а за потреби – особливі умови зберігання:

Зберігати у зовнішній пачці за температури за температури від 4 до 25 °С

12. За потреби особливі вказівки відносно того, що робити з невикористаним лікарським засобом або відходами, які залишаються після використання такого лікарського засобу, а також, за бажанням заявника, посилення на будь-яку придатну систему збирання відходів на місці:

Відсутні

13. Найменування та місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності і за потреби найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника:

14. Номер реєстраційного посвідчення:

Наявний

15. Номер серії лікарського засобу:

Серія

16. Інформація щодо наявності на вторинній упаковці символів або піктограм, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку

Відсутня

17. Інформація щодо маркування шрифтом Брайля

Відсутня

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Примітка.

Усі реактиви та титровані розчини, наведені цієї документації, описані у відповідних розділах ДФУ.

Розробники:

Доцент кафедри технології ліків і
біофармації Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького



доц. Н.І. Гудзь

Професор кафедри
фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика



проф. Р. С. Коритнюк

Продовж. дод. В

Затверджую
 Директор ДП «Фарматрейд»
 Пиріг О. Б.
 01. 2020 р.



ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

ВР-01-19

на виробництво лікарського засобу **ПЕРИТОНЕАЛЬ**
 розчин для перитонеального діалізу,
 по 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у полімерному контейнері

Введено в дію “__” _____ 20__ р.

Редакція: 01

Термін дії до “__” _____ 20__ р.

Функція	Посада	П.І.Б	Підпис	Дата
Розроблено:	Доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького	Гудзь Н. І.		23.01.20
Узгоджено:	Директор з виробництва	Фок Г. С.		
	Директор з якості	Прийма Т. А.		

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

1. ОПИС ПРЕПАРАТУ: ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу по 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у полімерному контейнері

Ресстраційне посвідчення № _____ від _____ для України.

Якісний і кількісний склад активних і допоміжних речовин лікарської форми:

№ з/п	Назва активних і допоміжних речовин	Специфікації для вхідного контролю	Кількість на		Вміст
			1 л	стандартну серію 1325 л	
1.	Натрію хлорид	СВС №1	5,38 г	7,129 кг	99–100,5 %
2.	Кальцію хлорид гексагідрат	СВС №2	0,274 г	363,0 г	97–103 %
3.	Магнію хлорид гексагідрат	СВС №3	0,0508 г	67,3 г	98–101 %
4	Натрію лактат у формі 60 % розчину	СВС №4	7,47 г	9,898 кг	96–104 %
5	Глюкози моногідрат	СВС №5	15,0 г	19,875 кг	вода 7–9,5 %
6.	1 М розчин хлористоводневої кислоти	СВС №6	до рН 5,60–6,00		Кп=0,984- 1,016
7.	1М розчин натрію гідроксиду	СВС №7	за необхідності корекції рН напівпродукту, якщо рН менше 5,60		
8.	Вода для ін'єкцій	СВС № 8	до 1 л	до 1325 л	

Опис. Прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин

Теоретична осмолярність – 344 мосмоль/л.

рН. Від 5,00 до 6,50.

Об'єм, що витягається. Не менший за номінальний.

Кількісне визначення: йони натрію, кальцію, магнію, хлорид-йони, лактат-йони, глюкози від 95 % до 105 % від заявленого вмісту для готової продукції і від 96,6 % до 103,4 % під час міжопераційного контролю.

Умови зберігання: Зберігати за температури не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Після відкриття контейнера використовувати негайно. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: 2 роки.

Фармакотерапевтична група. Розчини для перитонеального діалізу. Код АТХ В05D.

Речовини, що зникають в ході технологічного процесу: хлористоводнева кислота й натрію гідроксид.

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Упаковка. По 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл розчину у контейнерах полімерних. Наповнені контейнери пакують у вторинне пакування на пакувальній машині. Контейнери у вторинному пакуванні вручну 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.

Перелік матеріалів первинного пакування, друкованої продукції і пакувальних матеріалів:

№п/п	Назва матеріалів	НТД
1	Контейнер із полівінілхлориду	Специфікація № 9
2	Закупорювальний засіб	Специфікація № 10
3	Чорнило для нанесення номеру серії	Специфікація № 11
4	Вторинне пакування	Специфікація № 12
5	Картонний ящик	Специфікація № 13
6	Пакувальний лист, етикетка на картонний ящик, інструкція для медичного застосування	Специфікація № 14
7	Скотч	Специфікація №15

2. РОЗРАХУНОК НА 100 % ВМІСТ:

Натрію хлориду $92 \text{ ммоль/л} \times (23+35,5) \text{ г/моль} : 1000 = 5,38 \text{ г/л}$

Кальцію хлориду гексагідрату $1,25 \text{ ммоль/л} \times 219,1 \text{ г/моль} : 1000 = 0,274 \text{ г/л}$

Магнію хлориду гексагідрату $0,25 \text{ ммоль/л} \times 203,3 \text{ г/моль} : 1000 = 0,0508 \text{ г/л}$

Натрію лактату $40 \text{ ммоль/л} \times 112,1 \text{ г/моль} : 1000 = 4,48 \text{ г/л}$

Глюкози безводної $13,6 \text{ г/л}$ (водної 15,0 г)

1 М розчину кислоти хлористоводневої або 1 М розчину натрію гідроксиду до рН 5,60–6,00

Води для ін'єкцій до 1 л

3. КОРОТКИЙ ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Санітарна підготовка виробництва охоплює:

- Підготовку повітря виробничих приміщень (СТП «Санітарна підготовка виробництва», СОП «Порядок підготовки повітря чистих приміщень»), контроль параметрів мікроклімату (температури й вологості) (СОП «Контроль параметрів мікроклімату в «чистих» виробничих приміщеннях») і чистоти повітря – за кількістю мікроорганізмів і часток (СОП «Контроль мікробної контамінації повітря чистих приміщень»), СОП «Контроль концентрації аерозольних часток у повітрі «чистих»

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

виробничих приміщень). Головні стадії та операції технологічного процесу проводять у приміщеннях класів чистоти С і С із зоною класу А.

- Підготовку виробничих приміщень (СТП «Санітарна підготовка виробництва», СОП «Підготовка виробничих некласифікованих і невиробничих приміщень», СОП «Підготовка приміщень С класу чистоти», СОП «Підготовка відділення стерильної фільтрації розчину, наповнення й закупорювання контейнерів).

- Періодичний контроль ефективності підготовки класифікованих приміщень і обладнання за показником «мікробіологічна чистота» (СОП «Контроль мікробної контамінації поверхонь та обладнання в чистих приміщеннях»);

- Підготовку технологічного обладнання (СТП «Санітарна підготовка виробництва», СОПи з підготовки й обслуговування використовуваного обладнання).

- Періодичний контроль ефективності очищення за показником «чистота робочих поверхонь»: мікробіологічна чистота й відсутність залишків активних речовин і мийних засобів (СОП «Контроль промивних вод після очищення технологічного обладнання»).

- Підготовку технологічного одягу (СТП «Технологічний і захисний одяг. Норми використання й підготовки», СОП «Підготовка технологічного одягу»).

- Контроль комплектності одягу і якості підготовки одягу (мікробіологічна чистота) (СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу»).

- Підготовку персоналу (СТП «Санітарна підготовка виробництва», СОП «Правила поведінки персоналу в чистих приміщеннях», СОП «Техніка обробки рук», СОП «Дотримання й процедур перевдягання, мікробіологічної чистоти рук (гумових рукавичок) (СОП «Контроль мікробної контамінації рук персоналу»), контроль відсутності інфекційних захворювань і відкритих ран на шкірі персоналу, що працює в класифікованих приміщеннях, кожну зміну перед початком роботи.

- Приготування дезінфікуючих розчинів (СТП «Санітарна підготовка виробництва», СОП «Приготування, чергування, зберігання й застосування дезінфікуючих засобів»);

- Періодичний контроль правильності приготування й використання і періодичність зміни дезінфікуючих розчинів.

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ , розчин для перитонеального діалізу			ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Технологічний процес виробництва проводять відповідно до Технологічної інструкції та Інструкції з пакування. Для виробництва лікарського засобу «Перитонеаль, розчин для перитонеального діалізу» використовують сировину й матеріали, які пройшли вхідний контроль якості за показниками специфікацій вхідного контролю, відповідають всім показникам якості специфікацій та дозволені відділом контролю якості (ВКЯ) до використання. На етапі отримання кожної партії/серії кожного найменування сировини й матеріалів перевіряють наявність дозволу ВКЯ на використання їх у виробництві.

Технологічний процес передбачає використання підготовленої води й підготовленого стиснутого повітря.

Стадія ДР 1. Підготовка технологічного обладнання (реактор, фільтраційна установка, машина для наповнення), сировини, води для ін'єкцій

Операція ДР 1.1 Підготовка сировини й матеріалів. Сировина, пакувальні й допоміжні матеріали, друкована продукція поступають в складські приміщення згідно із СОП «Порядок надходження вихідної сировини й матеріалів первинного пакування на склад підприємства». Сировину для виробництва лікарського засобу отримують зі складу і через передаточний шлюз із гарантованим підпором повітря класу чистоти Д/С переміщують на чистий проміжний склад, де проводять дезінфекцію первинного пакування. Розтарену сировину передають у приміщення класу С.

Матеріали первинного пакування готують відповідно до стандарту СТП «Підготовка матеріалів первинної упаковки» і відповідних СОП підприємства. Контейнери, закупорювальні засоби, звільнені від первинного пакування переміщують в приміщення чистоти С на машину для наповнення з ламінарним потоком класу чистоти А. ВКЯ контролює якість підготовки матеріалів первинної упаковки відповідно із 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 на установках зворотного осмосу. Воду очищену виробляють і контролюють відповідно до СТП «Водопідготовка». Вода очищена надходить на виробничу дільницю по трубопроводу, що промаркований відповідним чином і за

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номінальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

якістю відповідає вимогам Державної фармакопеї України 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. Воду для ін'єкцій виробляють і контролюють згідно із СТП «Водопідготовка». Вода для ін'єкцій надходить на виробничу дільницю по трубопроводу, що промаркований відповідним чином. Вода для ін'єкцій повинна відповідати вимогам Державної фармакопеї України і специфікації «Вода для ін'єкцій». Воду для ін'єкцій використовують для приготування розчинів і підготовки матеріалів первинної упаковки. Стиснуте повітря виробляють за допомогою компресора згідно із СОП «Порядок підготовки стиснутого повітря».

Стадія ТП 2 Приготування розчину. Кількості таких активних субстанцій як кальцію гексагідрат, магнію гексагідрат і натрію лактат коригують на серію розчину з урахуванням фактичного кількісного вмісту речовини за результатами вхідного контролю. Інші додають без врахування кількісного вмісту (натрію хлорид і глюкози моногідрат). Сировину зважують у відділенні приготування розчинів згідно із СОП «Зважування сировини» в промаркованих ємностях на вагах із роздруком даних, що додають до протоколу зважування сировини. Фактичні показники маси зважених активних речовин фіксують у протоколі.

Розчин готують у приміщенні класу чистоти "С", дотримуючись вимог СОП «Порядок зважування сировини й приготування розчинів».

У реактор набирають половину заданого об'єму води для ін'єкцій, завантажують натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію хлорид гексагідрат, 60 % розчин натрію лактату й глюкози моногідрат. Розчин перемішують 15–20 хв для повного розчинення компонентів і гомогенізації. Доводять об'єм розчину до заданого водою для ін'єкцій до 1325 л.

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 розчину, ступінь забарвлення розчину, значення рН, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом, сумійонів кальцію та магнію – комплексонометричним методом, йонів кальцію або йонів магнію

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

методом атомно-абсорбційної спектроскопії; лактат-йонів – методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози – йодометричним методом, натрію хлориду розрахунковим методом. З врахуванням вимог до невизначеності методики аналізу (1,6 %) діапазон кількісного вмісту компонентів під час технологічного процесу повинен бути 96,6–103,4 %, щоб гарантовано забезпечити вміст компонентів у межах 95–105 % протягом зберігання.

Після позитивних результатів контролю доводять рН розчину до 5,60–6,00 1 М розчином хлористоводневої кислоти згідно з вимогами СОП «Алгоритм корекції величини рН напівпродукту». Розчин перемішують не менше 15 хв. Після чого відбирають пробу для міжопераційного контролю якості за такими показниками: значення рН, кількісне визначення хлоридів прямим аргентометричним методом.

При позитивному результаті контролю розчин передають на стадію ТП 3 «Стерилізуюче фільтрування розчину».

Стадія 3. Стерилізуюче фільтрування розчину. Розчин фільтрують у приміщенні класу С з ламінарним потоком класу чистоти А. Підготовку фільтрів і періодичність їх заміни описано в процедурі СОП «Підготовка, перевірка й заміна фільтрів фільтруючої установки».

Попередню фільтрацію розчину здійснюють через фільтри з розміром пор 1,0 мкм і 0,45 мкм, стерилізуючу фільтрацію – через фільтр з розміром пор 0,22 мкм. Герметичність фільтруючої установки й цілісність фільтрів перевіряють методом «точки бульбашки». Одночасно з фільтруванням розчину контейнери наповнюють профільтрованим розчином.

Стадія 4. Наповнення контейнерів розчином, закупорювання. Контейнери відповідного номінального об'єму наповнюють розчином і закупорюють у приміщенні класу чистоти С на машинах для наповнення розчином з ламінарним потоком класу чистоти А.

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 наповненням встановлюють об'єм наповнення контейнерів. Розливальник підносить контейнер до штуцера дозуючого пристрою машини наповнення й заповнює його розчином. Розливальник кожну годину контролює об'єм наповнення зважуванням наповненого контейнера на терезах згідно з вимогами СОП «Перевірка номінального об'єму в процесі наповнення».

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Стадія 5. Нанесення номера серії і терміну придатності. Розливальник закупає наповнені контейнери закупорювальним засобом і поміщає на транспортер для нанесення номеру серії і терміну придатності машиною для маркування чорнилом, що швидко висихає. Номер серії і термін придатності (маркування контейнерів) наносять і укладають наповнені контейнери на візки в некласифікованій зоні. Промарковані контейнери укладають на полицки транспортного візка. Термін зберігання закупорених контейнерів з розчином до стерилізації не повинен перевищувати 14 годин. Закупорені наповнені промарковані контейнери з розчином передають на стадію ТП 6. Стерилізація розчину в контейнерах.

Виготовлену продукцію (Перитонеаль, розчин фільтрований) ВКЯ контролює за показниками «об'єм, що витягається» відповідно з СОП «Визначення об'єму, що витягається».

Відходи, що одержані на стадії, збирають окремо за назвами 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 лікарський засіб «Перитонеаль»), дезінфікуючих і/або миючих речовин відповідно до СОП «Контроль промивних вод після очищення технологічного обладнання».

Стадія ТП 6. Стерилізація розчину в контейнерах. Наповнені закупорені контейнери стерилізують в автоклаві у приміщенні з ненормованим вмістом у повітрі механічних часток і мікроорганізмів згідно з СОП «Порядок фінішної термічної стерилізації продукту».

Транспортні візки з наповненими контейнерами завантажують в автоклав, герметизовують його. Стерилізують продукцію насиченою парою за температури не нижче 121 °С, тиску не менше 2,0 бар не менше: 15 хв і не більше 16 хв.

Параметри стерилізації контролюють з використанням відповідних приладів, реєструють у протоколі виробництва серії та додають діаграми до протоколу виробництва серії. Після закінчення процесу стерилізації та охолодження автоклаву до температури близько 50 °С,

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номінальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

візки вивантажують з автоклава й передають на стадію 7 «Візуальний контроль на механічні включення».

Відходи, що одержані на стадії, збирають окремо за назвами у спеціально промарковані ємкості, і передають на знищення або утилізацію відповідно до СОП «Порядок поводження з відходами».

Від кожного завантаження автоклава контролер ВКЯ відбирає зразки для контролю напівпродукту за такими показниками: «стерильність» відповідно до СОП «Перевірка лікарських засобів на стерильність методом мембраної фільтрації», бактеріальні ендотоксини відповідно до СОП «Перевірка лікарських засобів на бактеріальні ендотоксини», рН і 5-гідроксиметилфурфуролу та споріднених сполук і оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм згідно з СОП «Потенціометричні і спектрофотометричні вимірювання напівпродукту після стерилізації».

Зразки препарату відбирають відповідно до СОП «Порядок відбору зразків проміжної продукції».

Стадія 7. Візуальний контроль на механічні включення. Простерилізовані й наповнені контейнери з розчином контролюють на наявність механічних включень, зовнішній вигляд і герметичність закупорювання відповідно до СОП «Порядок контролю лікарських засобів на механічні включення й інші види браку». Переглядають кожен контейнер неозброєним оком на чорно-білому екрані, який освітлений лампою потужністю не менше 60 Вт. Контейнери з розчином, у яких виявлені механічні включення, з порушеною герметичністю тощо, відбраковують і складають в окрему тару для відходів для подальшої утилізації або знищення. Наповнені контейнери проходять трьохступеневий контроль на механічні включення: первинний – суцільний (100 %), який здійснюють переглядачі, вторинний – вибірковий, який здійснює майстер зміни, і третій – вибірковий, що здійснює працівник ВКЯ. Переглянуті наповнені контейнери з препаратом передають на стадію 8.

Стадія 8. Пакування простерилізованих наповнених контейнерів у захисну плівку. Контейнери з препаратом поміщають у вторинне пакування на пакувальній машині згідно з СОП «Порядок роботи й обслуговування машини для пакування наповнених контейнерів у термозбіжну плівку».

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1325 л	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Матеріал вторинного пакування – двошарова плівка з поліетилен/поліаміду, або плівка поліетиленова термозбіжна. Вторинне пакування контролюють на цілісність.

Контейнери доукомплектовують ін'єкційним портом, інтегрованим за допомогою двох магістралей і Y-з'єднувачем із порожнім пластиковим мішком для дренажу, що вкладені в прозорий пластиковий пакет.

Стадія 9. Пакування у картонні ящики. Укомплектовані контейнери поміщають в картонні ящики разом з відповідною кількістю інструкцій та пакувальним листом. Ящики заклеюють скотчем. На кожен ящик наклеюють групову етикетку.

Контролер ВКЯ з бункеру пакувальної машини відбирає зразки для контролю готової продукції на відповідність МКЯ і арбітражного зберігання.

На час контролю запаковану серію передають у карантинну зону складу готової продукції, а після отримання сертифікату якості з відміткою «Дозволено до реалізації» в зону тривалого зберігання складу готової продукції для відвантаження лікувальним закладам або організаціям, які мають ліцензію на оптову торгівлю лікарськими засобами, не раніше ніж 30 днів після стерилізації продукції.

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 10. Утилізація технологічних втрат. Втрати (ПВХ контейнери, термозбіжна плівка, паперова продукція), які утворюються на різних стадіях збирають у мішки і відвантажують організаціям, які переробляють відходи в товари народного споживання або їх знищують.

4. ПОРЯДОК ФОРМУВАННЯ СЕРІЇ І ПОВОДЖЕННЯ З ГОТОВОЮ ПРОДУКЦІЄЮ

Кожну серію готової продукції виробляють відповідно до технологічної інструкції НД (виробнича серія лікарського засобу) та інструкції з пакування (пакувальна серія лікарського засобу). Виробничу серію препарату формують із розчину, приготованого під час одного завантаження реактора, профільтованого через фільтруючу установку, розлитого в контейнери за допомогою машини для наповнення, закупореного закупорювальним засобом і простерилізованого в автоклаві.

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номінальний об'єм	Теоретичний розмір серії: 1325 л	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Наважки активних і допоміжних речовин 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 в ході технологічного процесу, зокрема через незначні відхилення об'єму наповнення реактора і контейнерів, кількості контейнерів після стерилізації тощо

Регламентований очікуваний вихід складає 90 % для контейнерів з номінальним об'ємом 5 л і 91 % для інших від теоретичного завантаження.

Перед початком виробництва кожної виробничої і/або пакувальної серії присвоюють номер і термін придатності згідно з СОП «Порядок присвоєння номера серії».

Термін придатності пакувальної серії відповідає терміну придатності відповідної виробничої серії. У ході виробництва й пакування кожної серії препарату відповідальна особа формує Досьє на серію 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 на сировину і матеріали, проміжну продукцію, сертифікату якості серії, «Дозволу на реалізацію» тощо. Досьє на серію зберігають згідно з СОП «Формування Досьє на серію готової продукції» протягом терміну, який перевищує термін придатності даної серії лікарського засобу на один рік, але не менше 5 років після видачі дозволу Уповноваженою особою підприємства. Термін зберігання продукції після термічної стерилізації поине бути не меншим за 30 днів. Готовий лікарський засіб у груповому пакуванні передають в зону карантинного зберігання на склад готової продукції згідно з СОП «Карантинне зберігання готової продукції» і зберігають за температури не вище 25 °С до отримання результатів контролю готового лікарського засобу за всіма показниками якості МКЯ до реєстраційного посвідчення на лікарський засіб «Перитонеаль».

Після отримання позитивних результатів контролю лікарського засобу на відповідність показникам якості, ВКЯ оформляє сертифікат якості й передає Досьє на серію готової продукції Уповноваженій особі для ретельного аналізу. Після проведення повного аналізу Досьє на серію Уповноважена особа на підставі представленого аналізу і за умови підтвердження того, що серію було виготовлено й проконтрольовано належним чином, визначає статус серії (дозволено/не дозволено до реалізації) і підписує Дозвіл на реалізацію відповідно до СОП «Порядок видачі Дозволу на реалізацію серії готової продукції». Оригінал Дозволу на реалізацію підкріплюють до

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ , розчин для перитонеального діалізу			ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1325 л	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Досьє на серію, копію надають на склад готової продукції, на основі якого продукцію здають на склад готової продукції. У цьому разі серію маркують етикеткою зеленого кольору «Реалізацію дозволено» і зберігають на складі готової продукції в умовах, зазначених у МКЯ на даний лікарський засіб.

Контрольні й архівні зразки від кожної серії готової продукції відбирають під час відбору проб готової продукції для контролю якості відповідно з вимогами МКЯ до реєстраційного посвідчення на готовий лікарський засіб у необхідній кількості відповідно до СОП «Порядок відбору проб готових лікарських засобів 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 лікарського засобу є:

- Зважування сировини: точність наважок відповідних компонентів (активних субстанцій), об'єм і концентрація 1 М розчину хлористоводневої кислоти, об'єм і концентрація 1 М розчину натрію гідроксиду, об'єм води для ін'єкцій.
- Приготування розчину препарату: точність набору води для ін'єкцій у реактор, дотримання температурних показників, порядку завантаження компонентів, терміну перемішування, терміну зберігання розчину, відбору проб.
- Фільтрація, наповнення контейнерів: випробування фільтрів фільтруючої установки, об'єм наповнення.
- Стерилізація препарату в контейнерах: відповідність параметрів стерилізації: час нагріву автоклава, температура стерилізації продукції, час стерилізації, час охолодження автоклава.
- Маркування й пакування: перевірка на механічні вклучення й інші види браку, правильність нанесення маркування.

Продовж. дод. В

ПЕРИТОНЕАЛЬ, розчин для перитонеального діалізу			ВИБРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
Номинальний об'єм	Теоретичний розмір серії:	Очікуваний розмір серії:	
1000 мл	1292	1200	
2000 мл	646	600	
3000 мл	430	400	
5000 мл	258	238	

Усі валідаційні дослідження буде задокументовано в протоколах і звітах. Технологічний процес буде провалідовано після наступних валідаційних досліджень:

- кваліфікації «чистих» приміщень;
- кваліфікації монтажу й функціонування технологічного обладнання;
- валідації аналітичних методик, які будуть використовувати в процесі виробничого контролю й контролю готової продукції;
- валідації допоміжних процесів (очищення обладнання, санітарної обробки виробничих приміщень);
- валідації інженерних систем, що безпосередньо впливають на якість напівпродукту й готової продукції (забезпечення чистим повітрям, водою, стисненим повітрям тощо). Технологічний процес валідуватимуть із використанням 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 всім критеріям приймального контролю. У ході валідації у деяких випадках будуть спеціально створені умови з категорії «найгірший випадок» (некритичні для життя пацієнта, зокрема, кількісний вміст глюкози або будь-якого іншого компонента ближче до 96,6 %, величина рН напівпродукту 5,95 і 5,65), щоб переконатися в прийнятності технологічного процесу в екстремальній ситуації. За отриманими даними в ході валідаційних робіт буде складено Звіт валідації технологічного процесу виробництва, що містить оцінку виконання вимог, а також висновки й відповідні рекомендації.

Валідаційна комісія із залученням фахівців із фармакологічного нагляду підприємства повинна спеціально обговорювати й за протоколювати випадки категорії «найгіршого випадку» перед їх імплементацією.

6. СКОРОЧЕННЯ В ТЕКСТІ:

ВКЯ – відділ контролю якості

СВС – специфікація

СОП – стандартна операційна процедура

СТП – стандарт підприємства

Додаток Г


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 м. Київ

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

№ UA/11876/01/01

Рішення про державну *реєстрацію* лікарського засобу затверджене
 наказом МОЗ України від 25.11.2011 № 824

Згідно зі ст.9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою
 Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 "Про затвердження
 Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і
 розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)" лікарський
 засіб

ДІАВІТЕК ПІД 1,5 %,
розчин для перитонеального діалізу
зареєстрований в Україні терміном на 5 років

Заявник:
ТОВ "Юрія-Фарм"
 Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 25.11.2016
 Реєстраційне посвідчення видане 01.12.2011



КОНТРОЛЬОВАНА КОПІЯ
 Директор ДФН

 Дата 16.12.2019

РП 005457

Продовж. дод. Г



М.І. Гуменюк
2012 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці та медичному застосуванні перитонеальних діалітичних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Гудзь Н.І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці // Клінічна фармація. – 2006. - №2. – С. 19-22.

3.2. Гудзь Н.І., Білоус С.Б., Лисюк О.П. Фармацевтична опіка при фармакотерапії хронічної ниркової недостатності // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармація в Україні». -Харків, 2008. – С. 147.

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

3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2. - С.20-24.

4. Впровадження: під час фармацевтичної розробки перитонеальних діалітичних розчинів, формування реєстраційних документів для подачі в експертні органи, під час фармацевтичної опіки, направленої на лікаря-нефролога та пацієнта, а також під час промоції розчинів для перитонеального діалізу

5. Термін впровадження 2012- 2015 р.р.

6. Ефективність впровадження: матеріали досліджень будуть використані для розширення інформаційної бази, необхідної для планування досліджень з фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу, формування реєстраційних документів, раціонального медичного застосування розчинів для перитонеального діалізу, підготовки промоційних матеріалів

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:



А.О. Кондак

Продовж. дод. Г

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
м. Київ

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

№UA/11876/01/01

Рішення про державну *перереєстрацію* лікарського засобу затверджене
наказом МОЗ України від 15.02.2017 № 141.

Згідно зі статтею 9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою
Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376 "Про
затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських
засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)"

лікарський засіб

ДАВІТЕК ПІД 1,5%,

розчин для перитонеального діалізу

перереєстрований в Україні **безстроково.**

Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений.**

*Зобов'язання при видачі реєстраційного посвідчення відсутні.
Періодичність подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки відповідно до
Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволеного
до медичного застосування, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2006 року
№898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за
№73/13340, становить: відповідно до періодичності складання регулярно
оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного
застосування, на центральному рівні.*

Заявник та його місцезнаходження

ТОВ "Юрія-Фарм"

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Реєстраційне посвідчення оформлене 17.02.2017.

РП 020788



Додаток Д

МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ
ЛИСТ

про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я

м. Київ

Продовж. дод. Д

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 219/1 - 2015

Випуск 23 з проблеми
«Фармація»

НАЧАЛЬНИКАМ ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКЦІЙ
З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ГОЛОВНИМ ДЕРЖАВНИМ
ІНСПЕКТОРАМ З КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ В ОБЛАСТЯХ ТА
М. КИЄВІ

**ТЕХНОЛОГІЯ ГЛЮКОЗНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ
РОЗЧИНІВ З ВМІСТОМ ІОНІВ НАТРІЮ, КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ,
ЛАКТАТ-ІОНІВ 35 ММОЛЬ/Л В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО
ВИРОБНИЦТВА**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

НМАПО імені П. Л. ШУПІКА

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.фарм.н., проф. КОРИТНЮК Р.С.,
канд. фарм. наук, доц. ГУДЗЬ Н.І.,
д.фарм.н., проф. ДАВТЯН Л.Л.,
канд. фарм. н. МАЛЕЦЬКА З.В.

Продовж. дод. Д

Суть впровадження: розширення асортименту вітчизняних перитонеальних діалітичних розчинів

Пропонується для впровадження в профільні заклади, які уповноважені проводити клінічні випробування лікарських засобів, Державному експертному центру МОЗ України, кафедрам фармакології та клінічної фармакології, розширення асортименту вітчизняних перитонеальних діалітичних розчинів.

Кінцевим результатом прогресування хронічного захворювання нирок (ХЗН) є формування хронічної ниркової недостатності. Як свідчать дані національних реєстрів хворих на хронічну хворобу нирок в Україні з кожним роком збільшується число таких пацієнтів, у тому числі пацієнтів з V стадією, що знаходяться на лікуванні методами гемодіалізу (ГД), перитонеального діалізу (ПД) та гемофільтрації. Як відзначають Н.О. Сайдакова та співавтори (2014 р.) для України характерно зростання застосування ПД (табл.1).

Таблиця 1
Статистичні дані про кількість пацієнтів з ХЗН в Україні та рівень використання методів діалітичної терапії

Рік	Кількість пацієнтів з ХЗН	Кількість створених з V стадією ХЗН	Поширеність V стадії ХЗН на 1 млн. населення	Кількість пацієнтів, які лікуються методом			
				Г	Д	П	
2003	10057	1514	31,5	97	18	9	1
2009	401980	-	101	92	34	52	5
2010	456887	6802	149	81	41	50	6
2012	490234	7858	173	52	49	77	8

У 2012 р. перитонеальний діаліз використовувався в усіх областях України, за винятком Кіровоградської та Чернівецької областей.

В Україні лише одне вітчизняне підприємство випускає розчини для ПД. В зв'язку з цим є актуальною тема розширення асортименту і створення вітчизняних розчинів для ПД.

Автори наведеного нововведення опрацювали склад і технологію розчинів для ПД за нижче наведеною рецептурою (табл. 2).

Таблиця 2

Склад запропонованих розчинів/

Компонент	Критерії прийнятності
Іони натрію, ммоль/л	128,7-135,3
Іони кальцію, ммоль/л	1,1875-1,3125
Іони магнію, ммоль/л	0,2375-0,2625
Лактат-іони, ммоль/л	33,25-36,75
Глюкози моногідрату, мг/мл	14,25-15,75; 23,75-26,25; 40,38-44,625
Води для ін'єкцій	до 1 л

Технологічний процес виробництва розчинів для ПД включає наступні стадії:

1. Санітарна підготовка виробництва
2. Виготовлення розчину, контроль якості напівпродукту
3. Фільтрація, наповнення контейнерів розчином, укупорка та закатка
4. Стерилізація контейнерів
5. Пакування і маркування
6. Контроль готового продукту

Санітарна підготовка виробничих приміщень - комплекс заходів, що складається з вологого прибирання, дезінфекції та УФ-опромінення, вентилявання приміщень, направлених на досягнення відповідного класу чистоти приміщень. Виробництво розчинів для перитонеального діалізу повинно здійснюватися в приміщеннях класів чистоти А, С, D повітряного середовища. Необхідний клас чистоти забезпечується за рахунок стерилізуючої вентиляції, застосування установок-очищувачів повітря, створення необхідної кратності повітрообміну, спеціальної підготовки приміщень, устаткування, застосування бактеріцидних ламп і підготовки персоналу. Класи чистоти виробничих приміщень є більш жорсткіші порівняно з розчинами для інфузій, які підлягають термічній стерилізації.

Контроль у процесі виробництва дає можливість гарантувати якість готового ЛЗ.

Стадія приготування розчинів для перитонеального діалізу здійснюється в приміщенні класу С, оскільки мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції (продукція є поживним середовищем для росту мікроорганізмів,

Продовж. дод. Д

оскільки вміщує глюкозу).

Компоненти досліджуваного розчину є легкорозчинні у воді, тому розчинення проводиться при кімнатній температурі (15-25 °C). Реактор заповнюють на 90 % водою для ін'єкцій. Після додавання наважок натрію хлориду, кальцію хлориду гексагідрату, магнію хлориду гексагідрату, 60 % розчину натрію лактату і глюкози моногідрату, додають воду для ін'єкцій до запланованого об'єму, перемішують до повного розчинення та визначають рН розчину.

На стадії приготування розчину проводиться контроль за такими параметрами: об'єм та температура води для ін'єкцій, тривалість перемішування компонентів, повнота розчинення, температура розчину (для забезпечення однорідності розчину та кількісного вмісту компонентів згідно з вимогами специфікації на напівпродукт); концентрація та об'єм розчину кислоти хлористоводневої та розчину гідроксиду натрію для забезпечення рН розчину в межах 5,4-5,7; рН розчину до і після корекції; об'єм розчину. Крім того проводиться опис, ідентифікація, прозорість розчину, кольоровість розчину, рН, кількісне визначення хлоридів - методом Мора; сума іонів кальцію та магнію - комплексонометричним методом; визначення іонів кальцію - методом атомно-емісійної спектrophотометрії або іонів магнію - методом атомно-абсорбційної спектrophотометрії; лактат-іонів - методом потенціометричного алкаліметричного титрування або спектrophотометрії в видимій ділянці спектру; глюкози - методом окисно-відновного титрування, а також мікробіологічне навантаження розчину в реакторі (для забезпечення апірогенності розчину після термічної стерилізації).

Вміст всіх компонентів, крім іонів натрію, повинен знаходитися в межах 96,6-103,4 %, а іонів натрію - 98,3-101,7 %.

Наповнення контейнерів розчином для ПД здійснюють в зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С, оскільки локальна зона цього класу використовується для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції. Розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 0,22 мкм. Мікрофільтрування розчину поєднують з одночасним розливом розчину у підготовлені контейнери. Наповнені контейнери

передають на операцію закупорювання та герметизації. Герметично закупорені контейнери передаються на стадію стерилізації.

Контроль у процесі виробництва здійснюють за такими критеріями: герметичність установки та цілісність фільтрів до та після фільтрації, тиск фільтрації; тривалість фільтрації, об'єм наповнення контейнерів (цей показник пов'язаний з дозою лікарського засобу, яка буде вводиться пацієнту); контроль герметизації (укупорки та закатки); термін зберігання укупорених контейнерів та кількість контейнерів.

Стерилізація проводиться у паровому стерилізаторі при температурі 121°C протягом 15 хв. Після стерилізації та природного примусового охолодження до прийнятної температури (для вилучення контейнерів з автоклаву) проводиться за показниками специфікації. Одночасно перевіряють якість укупорених контейнерів.

Під час термічної стерилізації та зберігання глюкозовмісних розчинів утворюються різноманітні продукти деградації глюкози (ПДГ) з токсикологічними властивостями. 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен (3,4-ДГЕ) ідентифікований як найбільш цитотоксична сполука, що сприяє апоптозу лейкоцитів, ниркових клітин, а також перитонеальних мезотеліальних клітин. ПДГ викликають вазодилатацію судин перитонеуму. 3,4-ПДГ є проміжною сполукою в реакції дегідратації глюкози між 3-деоксиглюкозоном і 5-гідроксиметилфурфуролом (5-ГМФ). Зменшення утворення ПДГ протягом термічної стерилізації перитонеальних діалізних розчинів є одним з найбільш важливих аспектів покращення їх біосумісності. Тому при фармацевтичній розробці ПДР та промислового виробництва необхідно прагнути звести до мінімуму утворення 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ шляхом контролю параметрів стерилізації до, під час і після стерилізації. Значення абсорбції при довжинах хвиль 228-230 нм і 284 нм дають можливість оцінювати деградацію глюкози.

Контроль процесу стерилізації здійснюють за такими критеріями: параметри стерилізації (час нагрівання до температури стерилізації, тиск, температура та тривалість стерилізації, час охолодження); стерильність, аномальна токсичність, пірогени або бактеріальні ендотоксини, механічні включення (невидимі та видимі частки); кількісний вміст 5-ГМФ

(методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектру або методом спектрофотометрії в видимій ділянці спектру); значення абсорбції при довжині хвиль 228-230 нм (для накопичення статистичних даних для стандартизації вмісту 3,4-ДГЕ).

Після стерилізації контейнери передаються на стадію маркування і пакування. Контейнери з розчином доукомплектовують ін'єкційним портом (з інтегрованим за допомогою двох магістралей) та Y-з'єднувачем з порожнім пластиковим мішком для дренажу, що вкладені у прозорий пластиковий пакет.

На останній стадії виробництва контролюють: якість наклеювання етикетки (якість нанесення друку) з зазначенням назви лікарського засобу, номінального вмісту компонентів, номера серії, терміну придатності та інших параметрів, зазначених у специфікації; контроль комплектації.

Готовий лікарський засіб контролюють за такими показниками: опис, прозорість, кольоровість, рН, ідентифікація компонентів (іонів натрію, кальцію, магнію, хлорид- і лактат-іонів, глюкози); кількісний вміст глюкози, хлоридів, лактат-іонів, іонів кальцію, магнію та натрію; кількісний вміст алюмінію; контроль комплектації.

Запровадження нового складу та технології розчинів для перитонеального діалізу для лікування IV-V стадій ХЗН (з нормальним вмістом іонів кальцію в плазмі) забезпечить можливість виробництва лікарського засобу в умовах фармацевтичних підприємств, реалізацію в діалітичних центрах за доступними цінами та розширить асортимент розчинів для перитонеального діалізу в Україні.

Показання до застосування: лікування термінальної стадії ХЗН.

За додатковою інформацією з проблеми звертатися до авторів листа: НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, Малецька З.В., тел. 067-670-17-14.

Шановний колего!

Інформаційний лист є анотованим описом наукової (науково-технічної) продукції, що входить до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Наказ МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 №969/97 «Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 05.12.2013 за № 2068/24600).

Інформаційний лист спрямований для використання керівниками структурних підрозділів (відповідного профілю) закладів охорони здоров'я України для моніторингу передових технологій діагностики та лікування з подальшим їх запровадженням у практику (Наказ МОЗ України від 14.03.2011 №142 «Про удосконалення державної акредитації закладів охорони здоров'я»).

Додаток Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
ТОВ «Юріяфарм»
Д.І. Дерман

« 13 » 2019 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва

2. Установа, адреса, виконавець:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

01112, м. Київ, вул. Дорогожичська, 9

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації професор Л. Л. Давтян

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь

3. Джерело інформації: Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Вінниця, 2015.

4. Впровадження: у процес виробництва парентеральних розчинів у полімерних контейнерах

5. Термін впровадження 2011 р.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень були апробовані на технології дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу у полімерних контейнерах протягом 2011 р., які були зареєстровані в Україні в установленому порядку під назвою Діавітек.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Директор з якості



М. Кучерін

Продовж. дод. Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДП «Фарматрейд»
Пукаляк М.М.

« 06 » 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Технологія глюкозних перитонеальних діалітичних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва

2. Установа, адреса, виконавець:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
01112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації професор Л. Л. Давтян

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, вул. Пекарська, 69
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь

3. Джерело інформації: Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист «Технологія глюкозних перитонеальних діалітичних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Вінниця, 2015.

4. Впровадження: у процес виробництва парентеральних розчинів у полімерних контейнерах

5. Термін впровадження 2019 - 2020 навч. рік.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень були апробовані на технології лабораторних серій і дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу у полімерних контейнерах протягом листопада 2016 р. - травня 2018 р.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Директор з якості
канд. техн. наук.



Пиріг О. Б.

Продовж. дод. Е

ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО ФАРМАТРЕЙД

р/р UA54334851000000000260003094 в ПАТ "ПУМБ", м. Київ
Код банку 334851, ЄДРПОУ 32713212,
Інд. под. №327132113093

Україна, 82100, м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85,
т: /03244/ 2-40-27, 3-80-71; ф: /03244/ 3-99-94
E-mail: pharma-trade@mail.lviv.ua

Затверджую
Директор ДП «Фарматрейд»


О. Б. Пиріг
23.01.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Склад, технологія і аналітичні методики як складові дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук доцента кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Гудзь Наталії Іванівни апробувалися на лабораторних та дослідно-промислових серіях на підприємстві ДП «Фарматрейд» протягом листопада 2016 р. – травня 2018 р.

Запропоновані аналітичні методики відповідають сучасним вимогам до аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки. Запропонований проект виробничої рецептури відповідає сучасним вимогам до розробки до технологічної документації на лікарські засоби.

Результати досліджень будуть використані при розробці складу і технології глюкозолактатних розчинів для парентерального застосування і концентратів для гемодіалізу.

Директор з якості



Т. А. Прийма

Продовж. дод. Е

ДОЧІРНЕ ПІДПРИЄМСТВО ФАРМАТРЕЙД

р/р UA 54334851000000000260003094 п. АТ «ПУМБ», м. Київ
код банку 334851, ЄДРПОУ 32713212,
Лист. пош. N-327132113093

Україна, 82100, м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85,
т. /03244/ 2-40-27, 3-80-71; ф. /03244/ 3-99-94
E-mail: pharmatrade@mail.lviv.ua

Вих № 281
Від « 28 » 10 2019р.

Дійсне за місцем пред'явлення

Протягом листопада 2016 р. - травня 2018 р. Гудзь Наталія Іванівна - доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проводила технолого-аналітичні дослідження з розробки розчинів для перитонеального діалізу в полімерних контейнерах на базі ДП «Фарматрейд», використовуючи, зокрема, таке аналітичне обладнання:

спектрофотометр OptizenPOP (виробник «MecaysCo., Ltd» Корея);
рН-метр рН-410 (виробник НКПФ «Аквілон, Російська Федерація»);
ваги As 220 R2 та інше.

Директор ДП «Фарматрейд»
канд. технічних наук



Пиріг О.Б.

Додаток Ж

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету
Завідувач А.Л.

09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологія глюкозних перитонеальних діалітичних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва.

2. Установа, адреса, виконавець:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
01112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації професор Л. Л. Давтян

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, вул. Пекарська, 69
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь

3. **Джерело інформації:** Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист «Технологія глюкозних перитонеальних діалітичних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Вінниця, 2015.

4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів»

5. **Термін впровадження** 2019- 2020 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 тем «Вимоги GMP до виробництва препаратів для парентерального застосування. Класифікація лікарських форм для парентерального застосування», «Виготовлення інфузійних розчинів. Обладнання. Технологічна схема виробництва. Контроль якості» (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»).

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:
канд. фарм. наук, доцент

Ю. С. Маслій

Завідувач кафедри заводської технології
Національного фармацевтичного університету
докт. фарм. наук, професор

О.А. Рубан

Продовж. дод. Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університетупроф.  М. Грещенюк

«03»

2019р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ****1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва.

2. Установа, адреса, виконавець:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
01112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк.

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації професор Л. Л. Давтян.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, вул. Пекарська, 69

доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь.

3. Джерело інформації: Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Вінниця, 2015.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету при вивченні дисциплін технологія лікарських засобів і належні практики у фармації

5. Термін впровадження: 2019- 2020 навчальний рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем «Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів», «Вимоги до досліджень фармацевтичної розробки при створенні рідких і м'яких лікарських форм» (дисципліна «Належні практики у фармації»), Технологія інфузійних розчинів (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»).

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор фармацевтичних наук,
професор



Д. В. Семенів

Продовж. дод. Ж

ЗАТВЕРДЖУЮ



Давидчак О.Р.

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва

2. Установа, адреса, виконавець:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

01112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації професор Л. Л. Давтян

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, вул. Пекарська, 69
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь

3. Джерело інформації: Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Вінниця, 2015.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка" при вивченні дисциплін "Технологія фармацевтичних препаратів", "Хімія та технологія ліків" і "Належні практики у фармації".

5. Термін впровадження 2019- 2020 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології у лекційні курси і при проведенні лабораторних та семінарських занять для бакалаврів, магістрів та аспірантів. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зуваження, пропозиції: немає.

Завідувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Національного університету "Львівська політехніка"
докт. хім. наук, професор

В.П.Новіков

Додаток И

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Державного підприємства
"Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів"
доктор хімічних наук, професор
О. І. Гризодуб



« 11 травня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** використання альтернативних методик кількісного визначення хлоридів і глюкози у глюкозолактатних розчинах для перитонеального діалізу (додаток).
2. **Установи, виконавці:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, доцент кафедри технології ліків і біофармації Н. І. Гудзь.
3. **Джерело інформації:** 1. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1(5). С. 4–12.
2. Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2019. Vol. 76, N 4. P. 635–643.
3. Леонтьев Д. А., Гудзь Н. І., Воловик Н. В., Кобець Г. В., Гризодуб О. І. Оцінка коректності результатів аналізу 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 науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету, м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. м. Івано-Франківськ, 2020. С. 129–130.
4. **Де впроваджено:** відділ валідації та стандартних зразків.
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Термін впровадження:** 2020 р.
7. **Ефект від впровадження:** запропоновані методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом успішно пройшли апробацію для введення до національної частини монографії ДФУ на розчини для перитонеального діалізу і були уведені у лабораторну практику відділу валідації та стандартних зразків.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендуую введення розроблених методик до національної частини монографії ДФУ на розчини для перитонеального діалізу.

Відповідальний за впровадження:

Доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник,
заступник директора з наукової роботи,
начальник відділу валідації та стандартних зразків
ДП «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів»



Д. А. Леонтьєв

Додаток К

Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Войтенко Г.М.,
Шматенко О.П., Дроздова А.О, Гудзь Н.І, Власенко І.О.,
Руденко В.В., Коритнюк О.Я., Борисенко Т.А.,
Оліфірова Т.Ф., Притула Р.Л., Малецька З.В.

**НЕСУМІСНІ ТА НЕРАЦІОНАЛЬНІ СПОЛУЧЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ**

КИЇВ 2012

Продовж. дод. К

УДК 615.014.26+615.015.26 (07)
ББК 52.81 я 73
Д13

Рекомендовано до видання Міністерством освіти і науки
(лист № 1/11-11344.1 від 14.12.2010 року).

Рецензенти:

Петюшин Г.В. - професор, д.фарм.н., завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Середа П.І. - професор, д. м. н., завідувач кафедри медичної ботаніки та фармакогнозії НМУ імені О.О.Богомольця МОЗ України.

Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Войтенко Г.М., Шватенко О.П., Дроздова А.О., Гузь Н.І., Власенко І.О., Руденко В.В., Коритнюк О.Я., Борисенко Т.А., Оліфірова Т.Ф., Пригула Р.І., Маленька З.В.

Д13 Несумісні та нерациональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування: навчальний посібник. Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Войтенко Г.М., Шватенко О.П., Дроздова А.О., Гузь Н.І., Власенко І.О., Руденко В.В., Коритнюк О.Я., Борисенко Т.А., Оліфірова Т.Ф., Пригула Р.І., Маленька З.В. – Київ, 2012. – 76 с.

ISBN 978-617-696-037-9

Довідник – уривковий посібник містить короткий історичний нарис про застосування інфузійних та перитонеальних розчинів, а також матеріал щодо несумісності лікарських засобів в одному шприці (дозах) і несумісності антибіотиків в перитонеальних розчинах, а також матеріал щодо виготовлення інфузійних розчинів в одноклітинних ситуаціях. Всі лікарські засоби, які наводяться в табличному матеріалі, зареєстровані і дозволені для клінічного застосування в Україні.

Друге видання посібника детально розглянуто технологію виготовлення парентеральних розчинів в польових умовах (співробітників лікарів, умов військових дій). Наведена література основних інфузійних розчинів, які готують у польових умовах.

Довідник розроблений для лікарів, працівників медичних сестер, фармацевтів, інтернів, студентів, слухачів післядипломного навчання з усіх медичних і фармацевтичних спеціальностей, а також військових спеціалістів фармацевтичної галузі.

ББК 52.81 я 73
Д13

Давтян Л.Л.
Коритнюк Р.С.
Войтенко Г.М.
Шватенко О.П.
Дроздова А.О.
Гузь Н.І.
Власенко І.О.
Руденко В.В.
Коритнюк О.Я.
Борисенко Т.А.
Оліфірова Т.Ф.
Пригула Р.І.
Маленька З.В.

ISBN 978-617-696-037-9

ЗМІСТ

Список скорочень.....	4
Передмова.....	5
Вступ.....	8

РОЗДІЛ 1

1.1. Короткий нарис історії застосування інфузійних розчинів. Сучасний стан.....	12
1.2. Історичні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу.....	15
1.3. Сучасний асортимент інфузійних лікарських засобів та перспективи його розширення.....	21

РОЗДІЛ 2.

Несумісні та нерациональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування.....	30
---	----

РОЗДІЛ 3

Особливості виготовлення парентеральних розчинів для забезпечення військових частин і медичних установ.....	66
Список використаної літератури.....	70

Продовж. дод. К



Продовж. дод. К

УДК 115.1(075.8)
ББК 52.82+73
Н 23

Рекомендовано Центральною методичною кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як практикум для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації (протокол № 3 від 16.10.2012 р. засідання Комісії з медичної освіти-методичної ради з питань освіти МОЗ/молодьстрому України)

Автори:

Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І.

Рецензенти:

Доктор фарм. наук, завідувач кафедри організації і економіки фармацевтичної та технічної лінії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, професор *Парюцький В. Л.*
Доктор фарм. наук, завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, професор *Григорий Т. А.*
Доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, професор *Симоня М. Л.*

Належні практики у фармацевції : практикум для студ. вищих мед. Н 23 навч. закладів / Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. ; за ред. Т. Г. Калинюка. — Вінниця : Нова Книга, 2013. — 368 с. : іл.
ISBN 978-966-382-443-7

Практикум "Належні практики у фармацевції" містить навчальний матеріал до знань, який охоплює діяльність взаємопов'язаних розділів: основні наслідки процесу забезпечення якості лікарських засобів, їх фармацевтична розробка, дослідження і клінічне дослідження, реєстрація в Україні, виробництво відповідно до вимог належної виробничої практики, зберігання та дистрибуція, розробка рецептур у аптечному бізнесі з використанням індивідуальної аптечної практики.

Практикум призначений для студентів вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації, що навчаються за спеціальністю "Фармація", а також може бути рекомендований для фахівців, які працюють у фармацевтичній галузі.

УДК 115.1(075.8)
ББК 52.82+73

ISBN 978-966-382-443-7

© Автори, 2013
© Нова Книга, 2013

Зміст

Передмова.....	6
Основні старачення.....	8
Вступ.....	11

МОДУЛЬ 1. Належні практики у фармацевції

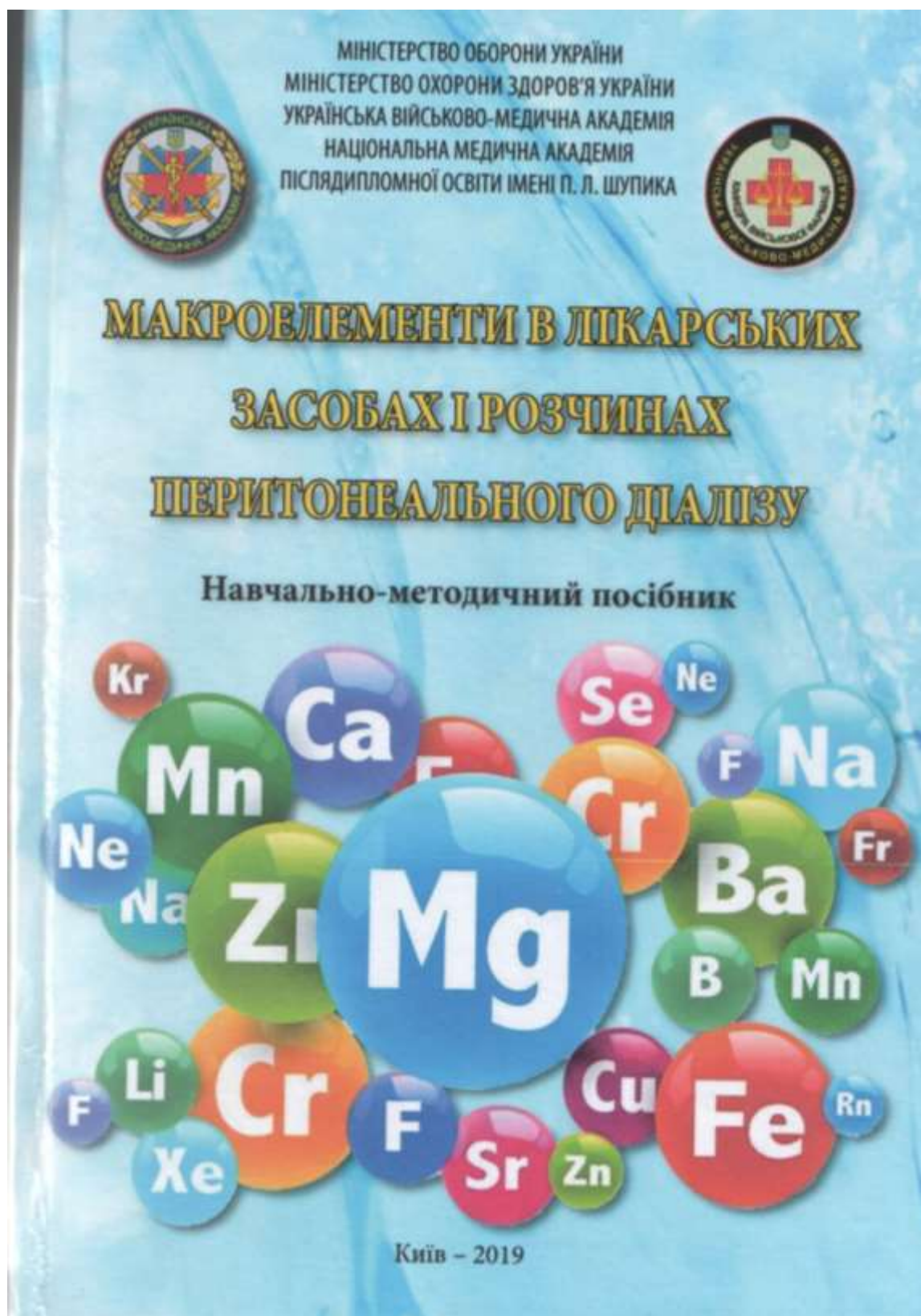
ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1. Концепція забезпечення якості лікарських засобів. Фармацевтична розробка

Тема 1. Забезпечення якості лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу.....	23
Тема 2. Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів.....	32
Тема 3. Вимоги до досліджень з фармацевтичної розробки при створенні рідких і м'яких лікарських форм.....	54
Тема 4. Вимоги до досліджень із фармацевтичної розробки при створенні твердих лікарських форм і трансдермальних пластир, дозованих лікарських засобів для інгаляцій, що перебувають під тиском, і сухих порошків для інгаляцій.....	96

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2. Доклінічні дослідження та клінічні випробування лікарських засобів. Складові належної регуляторної практики в Україні

Тема 5. Вимоги до проведення доклінічного вивчення залежно від виду лікарського засобу. Правила належної лабораторної практики.....	123
Тема 6. Вимоги до встановлення еквівалентності генериків. Принципи та критерії віднесення лікарських засобів-генериків до нитесорії вейверів. Біоеквівалентність.....	142

Продовж. дод. К



УДК 615.014.24:615.326:615.451.13:616.61-078 (072)
М16

Рекомендовано до друку вченою радою Української військово-медичної академії Міністерства оборони України (протокол № 206 від 12.07.2019 р.)

Колектив авторів:

Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І., Дроздова А. О.,
Кобилінська Л. І., Тарасенко В. О., Власенко І. О., Коритнюк О. Я., Лелека М. В.,
Оліфірова Т. Ф., Роздороженюк О. Я., Казанов І. В., Тахтаулова Н. О.,
Соломенний А. М.

Рецензенти:

Ярних Т. Г. – доктор фармацевтичних наук, професор
Шаповалова В. О. – доктор фармацевтичних наук, професор

М16 Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитонеального діалізу: навчально-методичний посібник / за загальною редакцією професора Шматенко О. П., професора Коритнюк Р. С., професора Давтян Л. Л. Київ: «Видавництво Людмила», 2019, 184 с.
ISBN 978-617-7638-90-1

Даний навчальний посібник призначений для підвищення рівня засвоєння теоретичного матеріалу та набуття практичних вмінь і навичок для професійної діяльності провізора. Матеріал структурований за макроелементами, містить інформаційний блок про перитонеальний діаліз і додатки.

Викладений матеріал рекомендовано для лікарів, провізорів, інтернів, фармацевтів і студентів медичних та фармацевтичних навчальних закладів додипломного та післядипломного навчання.

УДК 615.014.24:615.326:615.451.13:616.61-078 (072)

ISBN 978-617-7638-90-1

© О. П. Шматенко, Р. С. Коритнюк,
Л. Л. Давтян, 2019

ЗМІСТ

Умовні позначення	4
Передмова.....	6
Розділ I. ОСНОВНІ КЛАСИФІКАЦІЙНІ СИСТЕМИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ <i>(Шматенко О. П., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Дроздова А. О., Кобилінська Л. І., Коритнюк О. Я., Роздороженюк О. Я., Тахтаулова Н. О., Соломенний А. М.)</i>	8
1.1. Кількісна класифікаційна система мікроелементів	8
1.2. Анатомо-терапевтично-хімічна класифікаційна система	9
Розділ II. МАКРОЕЛЕМЕНТИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ <i>(Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Дроздова А. О., Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Тарасенко В. О., Власенко І. О., Коритнюк О. Я., Лелека М. В., Оліфірова Т. Ф., Роздороженюк О. Я., Казанов І. В.)</i>	14
2.1. Оксиген (<i>Oxygenium</i>)	14
2.2. Гідроген (<i>Hydrogenium</i>)	19
2.3. Вола (<i>Aqua</i>)	21
2.4. Карбон (<i>Carbonium</i>)	40
2.5. Нітроген (<i>Nitrogenium</i>)	46
2.6. Фосфор (<i>Phosphorus</i>)	55
2.7. Сірка (<i>Sulphur</i>)	64
2.8. Натрій (<i>Natrium</i>)	76
2.9. Калій (<i>Kalium</i>)	85
2.10. Кальцій (<i>Calcium</i>)	92
2.11. Магній (<i>Magnesium</i>)	103
2.12. Залізо (<i>Ferrum</i>)	119
2.13. Хлор (<i>Chlorum</i>)	126
Розділ III. МАКРОЕЛЕМЕНТИ В РОЗЧИНАХ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ <i>(Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Коритнюк Р. С.)</i>	132
3.1. Вимоги до розчинів для ПД	133
3.2. Функція осмотично активних речовин у розчинах для ПД	143
3.3. Фармакологічно активні речовини в розчинах для ПД	148
3.4. Історичні аспекти розробки розчинів для перитонеального діалізу ..	149
3.5. Аспекти використання перитонеального діалізу в Україні	153
3.6. Класифікація розчинів для перитонеального діалізу	158
Тести для самоконтролю	161
Відповіді до тестів для самоконтролю	166
Список використаної літератури	167
Додатки	174

Продовж. дод. К



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Практикум «Належні практики у фармації»

2. Установа, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69
завідувач кафедри технології ліків і біофармації, проф. Т.Г.Калинюк,
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,
доцент кафедри технології ліків і біофармації С.Б.Білоус,
доцент кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО
К.І. Сметаніна.

3. Джерело інформації:

3.1. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. Сметаніна К.І.; за ред. Т.Г. Калинюка. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.

4. Впровадження: в навчальний процес при вивченні дисципліни «Належні практики у фармації» для студентів спеціальності 7-110201 «Фармація»

5. Термін впровадження 2013- 2014 н.р.

6. Ефективність впровадження: матеріали практикуму використовуються викладачами для підготовки лекцій, під час проведення практичних занять, підготовки завдань для модульного контролю з дисципліни «Належні практики у фармації», а також студентами при підготовці до занять і семестрового тестового іспиту.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний
за впровадження:

Завуч кафедри технології ліків,
доц. Козир Г.Р.

Продовж. дод. К

«Затверджую»
 проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 І.В. Геруш
 « 5 » _____ 2013 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Практикум «Належні практики у фармації»
2. **Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69
 завідувач кафедри технології ліків і біофармації, проф. Т.Г.Калинюк,
 доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,
 доцент кафедри технології ліків і біофармації С.Б.Білоус,
 доцент кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО
 К.І. Сметаніна.
3. **Джерело інформації:** Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б., Сметаніна К.І.; за ред. Т.Г. Калинюка. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.
4. **Впровадження:** в навчальний процес при вивченні дисципліни «Належні практики у фармації» для студентів спеціальності 7.110201 «Фармація»
5. **Термін впровадження:** 2013-2014 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** матеріали практикуму використовуються викладачами під час підготовки лекцій, методичних рекомендацій до практичних занять, підготовки тестових завдань для оцінювання рівня засвоєння знань студентів з дисципліни «Належні практики у фармації», студентами – для підготовки до занять і для виконання самостійної роботи.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
 Буковинського державного
 медичного університету
 к. фарм. н., доцент



Геруш О.В.

Продовж. дод. К

ЗАТВЕРДЖУЮ



2013 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Практикум «Належні практики у фармації»

2. Установа, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69

завідувач кафедри технології ліків і біофармації, проф. Т.Г.Калинюк,
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,
доцент кафедри технології ліків і біофармації С.Б.Білоус,
доцент кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО
К.І. Сметаніна.

3. Джерело інформації:

3.1. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. Сметаніна К.І.; за ред. Т.Г. Калинюка. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.

4. Впровадження: в навчальний процес при вивченні дисципліни «Належні практики у фармації» для студентів спеціальності 7-110201 «Фармація»

5. Термін впровадження 2013- 2014 н.р.

6. Ефективність впровадження: матеріали практикуму використовуються викладачами під час підготовки лекцій, методичних рекомендацій до практичних занять, підготовки тестових завдань для оцінювання рівня засвоєння знань студентів з дисципліни «Належні практики у фармації», студентами – для підготовки до занять і для виконання самостійної роботи.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків, д.фарм.н., доцент

В.П.Попович

Продовж. дод. К

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з навчально-виховної роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
професор ГУМІНСЬКИЙ Ю.Й.



2013 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Практикум «Належні практики у фармації»
2. Установа, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69
завідувач кафедри технології ліків і біофармації, проф. Т.Г.Калинюк,
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,
доцент кафедри технології ліків і біофармації С.Б.Білоус,
доцент кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО К.І. Сметаніна.
3. Джерело інформації:
 - 3.1. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. Сметаніна К.І.; за ред. Т.Г. Калинюка. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.
4. Впровадження: в навчальний процес при вивченні дисципліни «Належні практики у фармації» для студентів спеціальності 7-110201 «Фармація»
5. Термін впровадження 2013- 2014 н.р.
6. Ефективність впровадження: матеріали практикуму використовуються викладачами під час підготовки лекцій, методичних рекомендацій до практичних занять, підготовки тестових завдань для оцінювання рівня засвоєння знань студентів з дисципліни «Належні практики у фармації», студентами – для підготовки до занять і для виконання самостійної роботи.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І.Пирогова

д.м.н., доц. Черноіван Н.І.

Продовж. дод. К

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор з наукової роботи
Національного фармацевтичного
університету
д.ф.н., професор Коваленко С.М.

11 2013 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Практикум «Належні практики у фармації»
2. Установа, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69
завідувач кафедри технології ліків і біофармації, проф. Т.Г.Калинюк,
доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І. Гудзь,
доцент кафедри технології ліків і біофармації С.Б.Білоус,
доцент кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО К.І. Сметаніна.
3. Джерело інформації:
3.1. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. Сметаніна К.І.; за ред. Т.Г. Калинюка. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.
4. Впровадження: в навчальний процес при вивченні дисципліни «Належні практики у фармації» для студентів спеціальності 7-110201 «Фармація»
5. Термін впровадження 2013- 2014 н.р.
6. Ефективність впровадження: матеріали практикуму використовуються викладачами під час підготовки лекцій, методичних рекомендацій до практичних занять, підготовки тестових завдань для оцінювання рівня засвоєння знань студентів з дисципліни «Належні фармацевтичні практики», студентами – для підготовки до занять і для виконання самостійної роботи.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри промислової фармації
Національного фармацевтичного університету,
д.ф.н., професор

С.В. Гладух

Додаток Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ТВП начальника Української
 військово-медичної академії
 ПОЛКОВНИК м/с
 Ю.В.Рум'янцев
 2009 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Результати дослідження фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Гудзь Н.І.
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Коритнюк Р.С., Борисенко Т.А.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фарм. журнал. – 2008. – № 5. – С. 71-77.
 - 3.2. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів // Фарм. журнал. – 2008. – № 6. – С. 68-73.
 - 3.3. Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Борисенко Т.А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу // Фарм. журнал. – 2007. – № 5. – С. 84-89.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри на циклі інтернатури зі спеціальності «Загальна фармація»
5. **Термін впровадження:** березень-квітень 2009 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати дослідження фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів впроваджені у лекційний курс і при проведенні практичних та семінарських занять.
7. **Зауваження, пропозиції:** включити інформацію у навчальний процес для проведення передатестаційного циклу та циклу стажування зі спеціальності «Загальна фармація», а також циклів тематичного удосконалення.

« 03 » 03 2009 р.

Відповідальний за впровадження:
 Начальник кафедри військової фармації
 Української військово-медичної академії
 полковник м/с


 О.П.Шматенко

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
чл.-кор. АМН України, проф. М.Р. Гжегоцький
« 30 » - 2011 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Класифікація перитонеальних діалітичних розчинів. Алгоритм обґрунтування клінічним провізором раціонального вибору складу та об'єму розчину для конкретного пацієнта»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Гудзь Н.І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці // Клінічна фармація. – 2006. – №2. – С. 19-22.

3.2. Гудзь Н.І., Білоус С.Б., Лисюк О.П. Фармацевтична опіка при фармакотерапії хронічної ниркової недостатності // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармація в Україні». -Харків, 2008. – С. 147.

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

3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2. - С.20-24.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Термін впровадження 2009- 2011 навч. роки.

6. Ефективність впровадження: оптимізація та удосконалення навчального процесу при вивченні дисциплін «Клінічна фармація» для студентів спеціальності «Фармація» та дисциплін «Фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія» для студентів спеціальності «Клінічна фармація».

Результати наукових досліджень впроваджені у лекційний курс і при проведенні практичних занять при вивченні тем: «Ентеральне та парентеральне живлення. Засоби для корекції порушень водно-електролітної рівноваги. Розчини для перитонеального діалізу. Готові ЛЗ та засоби індивідуального приготування. Методологічні підходи до розрахунку доз та складу ЛЗ», (спеціалізація за напрямком «Використання лікарських засобів у клінічній практиці»), «Фармацевтична опіка хірургічних хворих» (дисципліна «Фармацевтична опіка»).

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та медичної стандартизації
ЛНМУ імені Данила Галицького
доктор мед. наук



проф. А.Б. Зіменковський

Відповідальна за впровадження:
завуч кафедри, канд. фарм. наук



доц. О.І. Лопатинська

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор НМАПО
імені П.Л.Шупика
член-кор. НАМН України,
професор
Вдовиченко Ю.П.
2013 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Технологічні аспекти перитонеальних діалітичних розчинів»
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
3. Джерело інформації:
 - 3.1. Гудзь Н.І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // Фармацевтичний часопис.- 2008.-№1.-С. 8-11.
 - 3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№5.-С. 71-76.
 - 3.3. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних розчинів // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№6.-С. 68-74.
4. Впровадження: у навчальний процес кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика при вивченні дисципліни «Фармацевтична технологія.»
5. Термін впровадження: з 2013 навчального року.
6. Ефективність впровадження:
Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри фармацевтичної технології у лекційний курс, практичні і семінарські заняття при вивченні тем «Сучасний стан і перспективи виробництва вітчизняних лікарських засобів», «Стерильні і асептично виготовлені лікарські засоби»). Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.
7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика, доктор фармацевтичних наук,
професор

Л.Л. Давтян

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор НМАПО
імені П.Л.Шупика.
Член-кор. НАМН України,
професор Вдовиченко Ю.П.
29/07/2013 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці та медичному застосуванні перитонеальних діалітичних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Гудзь Н.І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці // Клінічна фармація. – 2006. - №2. – С. 19-22.

3.2. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.

4. Впровадження: матеріали використовуються викладачами під час підготовки лекцій, методичних рекомендацій для інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» з дисципліни «Фармацевтична технологія».

5. Термін впровадження 2012- 2015 р.р.

6. Ефективність впровадження: матеріали досліджень будуть використані для розширення інформаційної бази, необхідної для планування досліджень з фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу, формування реєстраційних документів, раціонального медичного застосування розчинів для перитонеального діалізу, підготовки промоційних матеріалів

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

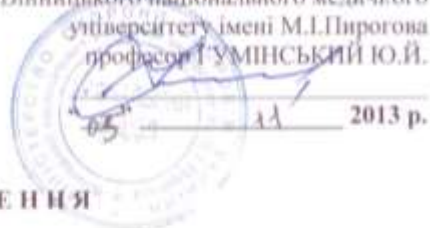
Завідувач кафедри фармацевтичної
технології і біофармації,
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. Давтян

Продовж. дод. Л

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з навчально-виховної роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
професор ГУМІНСЬКИЙ Ю.Й.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:
«Технологічні аспекти та стандартизація перитонеальних діалізних розчинів»
2. Установа, її адреса, виконавець : Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, доцент кафедри технології ліків і біофармації Н.І.Гудзь
3. Джерела інформації:
 - 3.1. Гудзь Н.І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // Фармацевтичний часопис.- 2008.-№1.-С. 8-11.
 - 3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№5.-С. 71-76.
 - 3.3. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних розчинів // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№6.-С. 68-74.
 - 3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.
 - 3.5. Гудзь Н.І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.- 2011. Випуск XXIV. №1.- С.85-86.
 - 3.6. Гудзь Н.І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замисній нирковій терапії / Н.І.Гудзь// Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шурика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
4. Ким і коли впроваджено: Кафедра фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова при вивченні дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів» і «Належні практики у фармації», з 02.03.2013 р.
5. Термін впровадження 2013-2014 навчальний рік.
6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем «Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів», «Вимоги до досліджень фармацевтичної розробки при створенні рідких і м'яких лікарських форм» (дисципліна «Належні практики у фармації»), Технологія інфузійних розчинів (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»). Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І.Пирогова

д.м.н., доц. Черноіван Н.І.

Продовж. дод. Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. НАЗВА ПРОГНОЗІЦІЇ 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 3rd 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. Л

фармакології та фармакоterapiї 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. Усна доповідь «Особливості розробки і побічної дії проти анемічних біотехнологічних лікарських засобів» на конференції «Досягнення клінічної фармакології та фармакоterapiї 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»), «Фармакоterapiя 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. Л



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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 діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2. - С.20-24.
- 3.2. Гудзь Н.І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
- 3.3. Корецька А.М. Клініко-фармацевтичні аспекти діалітичної 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. Л

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 засвоюваність 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. Л



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ
«Ужгородський національний університет»
І.П.Студеняк
« 21 вересня » 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 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 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.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 3rd 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. Л

- 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. Л

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу й технології, стандартизація розчинів для гемодіалізу й перитонеального діалізу, фармацевтичні аспекти біотехнологічних лікарських засобів

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

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. Корещька);

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Професор кафедри фармацевтичної технології Р.С. Коритнюк

1. Джерела інформації:

- Гудзь Н.И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации. - 2015.- №2(68). - С.33-40.
- Гудзь Н.І. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалітичних розчинів / Н.І. Гудзь, А.М. Філіпська // RiseScience: Pharmaceutical Science, 2017, №1(5), с. 4-12.
- 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. Впроваджено: У навчальний процес кафедри аптечної і промислової технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво стерильних лікарських засобів» згідно протоколу №1 засідання кафедри від 28.08.2017 р.

5. Термін впровадження: 2017 – 2018 н. р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Зав. кафедри аптечної і промислової технології ліків

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця, д.фарм.н.

 К.Л. Косяченко

Відповідальний за навчально-методичну роботу

кафедри аптечної і промислової технології ліків, к.ф.н.


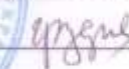
 Ж.М. Полова

Відповідальний за впровадження, к.ф.н.

 Н.О. Козіко

Продовж. дод. Л

"Затверджую"

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університетупроф.  Н.М. Сердюк
"11"  2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні аспекти перитонеальних діалізних розчинів

2. **Установа, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, доцент кафедри технології ліків і біофармації Гудзь Н.І.

3. **Джерело інформації:**

3.1. Гудзь Н.І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // Фармацевтичний часопис. - 2008.-№1.-С. 8-11.

3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал. - 2008. - № 5. - С. 71 - 76.

3.3. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних розчинів // Фармацевтичний журнал. - 2008. - № 6. - С. 68 - 74.

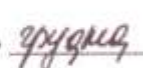
4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** 2009- 2010 н.р.

6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри фармації у лекційний курс та при проведенні лабораторних та семінарських занять з дисциплін «Належна фармацевтична практика» та «Промислова технологія лікарських засобів». Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. **Зауваження і пропозиції:** не має.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри фармації
Івано-Франківського національного
медичного університету

"04"  2009 р.



л. фарм. н., доц. А.Р. Гришук

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет», професор
Т. М. Грештов

« 09 » _____ 2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва пропозиції для впровадження:**

«Технологічні аспекти та стандартизація перитонеальних діалітичних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

- 3.1. Гудзь Н.І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // Фармацевтичний часопис.- 2008.-№1.-С. 8-11.
 - 3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№5.-С. 71-76.
 - 3.3. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних розчинів // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№6.-С. 68-74.
 - 3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.
 - 3.5. Гудзь Н.І. Стабільність глюкозоелектролітичних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.- 2011. Випуск XXIV. №1.- С.85-86.
 - 3.6. 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.Шурика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
 - 3.7. Гудзь Н.І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138-144.
 - 3.8. Гудзь Н.І. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93-103.
 - 3.9. Гудзь Н.І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н.И. Гудзь // Вестник фармации. - 2015.- №2(68). - С.33-40.
 - 3.10. 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 3rd international conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi State Medical University. -Tbilisi, 2015. - P.93-94.
 - 3.11. Гудзь Н.І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалітичних розчинів / Н.І. Гудзь // Фармацевтичний часопис. - 2015. - №2. - С. 49-54.
4. **Впровадження:** В навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету у лекційний курс при вивченні теми «Виробництво інфузійних та очних фармацевтичних препаратів».
5. **Термін впровадження** 2015- 2016 навч. рік.

Продовж. дод. Л

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків при вивченні «Промислової технології лікарських засобів» у лекційний курс на тему «Виробництво інфузійних та очних фармацевтичних препаратів».

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків, докт. фарм. наук, проф.



Д.В. Семенів

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Ерстедок Г.М.
« 31 » травня 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітини під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М. Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком. - 2017. - № 3. - С. 54 - 63.

2. Гудзь Н.І. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком. - 2017. - № 4. - С. 34 - 42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплуш, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30. - С. 62 - 76.

4. Hudz N., Kobylynska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2; p. 34 - 44.

5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4; p. 59 - 67.

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018; 4; 875 - 883.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету при вивченні дисципліни «Фармацевтична технологія» для провізорів-інтернів та курсантів.

5. Термін впровадження: 2018 - 2019 навч. рік.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес дисципліни «Фармацевтична технологія» для провізорів-інтернів та курсантів за спеціальністю «Загальна фармація» при проведенні практичних та семінарських занять на темі «Сучасний стан та перспективи розвитку фармацевтичного виробництва», «Місце та роль лікарських засобів для парентерального застосування у сучасній медицині та фармації», «Асептичні та стерильно виготовлені ліки», «Ліки з рідким дисперсійним середовищем».

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 10 від «23» квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації ІФНМУ,
докт. фарм. наук, проф.



А.Р. Грищик

Продовж. дод. Л

UNIwersytet OPOLSKI
Wydział Chemii
45-052 OPOLE, ul. Oleska 48
tel. 77 452 71 00
fax 77 452 71 01

"APPROVED"

Dean of Faculty of Chemistry,
University of Opole, Poland

Prof. Piotr P. Wiczorek, Ph.D., Dr. Sc.

"2" July 2019

ACT OF IMPLEMENTATION OF SCIENTIFIC RESULTS

1. **Name of the proposal for implementation:** technological, analytical and biological studies of solutions for peritoneal dialysis (PD); spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural
2. **Name of institution, its address, executor:** Department of Drug Technology and Biopharmaceutics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010, Lviv, Ukraine, **Nataliia Hudz**, Ph.D., associate professor (docent).
3. **Sources of information:**
 - a) Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wiczorek P. P. Analytical and biological studies of peritoneal dialysis solutions during pharmaceutical development. Ukr. Biochem. J. 2018, Vol. 90, N 2: P.34-44.
 - b) Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wiczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018, Vol 10, Issue 4: p.59-67.
 - c) Hudz N., Korzeniowska K., Wiczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. 2018; 4: 875-883.
 - d) Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P.P. Approach of the state pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures Validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. 2019; 4: it is accepted.
 - e) Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P.P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. Pharmacia. 2019; 4: it is accepted.
4. **The proposal is implemented** in the educational process and scientific work at the Department of Analytical and Ecological Chemistry, University of Opole, Poland.
5. **Period of the implementation:** 2019-2020 year.
6. **Effectiveness of implementation.** The information about the studies related to PD solutions and solutions containing glucose will improve the knowledge of students on their pharmaceutical development and quality control.

Responsible for implementation:
Professor, Ph.D., D.Sc.



Piotr P. Wiczorek

Dziekan
Wydziału Chemii
P. Wiczorek
prof. dr hab. inż. Piotr P. Wiczorek

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з науково-педагогічної та
навчальної роботи
Запорізького державного медичного
університету

С.А. Моргунова

« 20 » 03 2019 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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,

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком.-2017.-№3.-С.54-63.
 2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.
 3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамernih полівінілхлорид них контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30.- С.62-76.
 4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.
 5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevska L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4: p.59-67
 6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018;4:875-883.
4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету
5. **Термін впровадження** квітень 2019 навчальний рік.
6. **Ефективність впровадження:**
Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри за дисциплінами «Аптечна технологія ліків» (лекційний курс, лабораторні і семінарські заняття) та дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів» (лекційний курс, лабораторні і семінарські заняття)
7. **Зауваження, пропозиції:** не має.
8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 10 від « 20 » 03 2019 р.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри технології ліків,
д. фарм.н., професор

В.В. Гладішев

Продовж. дод. Л



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Класифікація перитонеальних діалітичних розчинів. Алгоритм обґрунтування клінічним провізором раціонального вибору складу і об'єму розчину для конкретного пацієнта»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Гудзь Н.І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці // Клінічна фармація. – 2006. - №2. – С. 19-22.

3.2. Гудзь Н.І., Білоус С.Б., Лисюк О.П. Фармацевтична опіка при фармакотерапії хронічної ниркової недостатності // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармація в Україні». -Харків, 2008. – С. 147.

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

3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2. - С.20-24.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри клінічної фармації Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

5. Термін впровадження: 2009- 2012 навч. роки.



6. Ефективність впровадження: оптимізація та удосконалення навчального процесу при вивченні дисциплін «Клінічна фармація», «Фармакотерапія» для студентів спеціальності «Фармація» та «Фармакотерапія», «Фармацевтична опіка» для студентів спеціальності «Клінічна фармація». Результати наукових досліджень впроваджені у лекційний курс і при проведенні практичних занять при вивченні тем «Загальні принципи лікування гострих отруєнь медикаментами», (дисципліна «Клінічна фармація»), «Фармакотерапія в анестезіології, реаніматології і хірургії» (дисципліна «Фармакотерапія»), «Фармацевтична опіка хворих з місцевими розладами кровообігу» (дисципліна «Фармацевтична опіка»).

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної фармації

Доцент

 проф. І.М. Кліш
 І.М. Марків

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім.
І.Я.Горбачевського МОЗ України»
проф. І.Р. Мисула



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Технологічні аспекти та стандартизація перитонеальних діалітичних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

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

3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал. – 2008. – №5. – С. 71-76.

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

3.4. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. – №2. – С.20-24.

3.5. Гудзь Н.І. Стабільність глюкозоелектролітичних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. Випуск XXIV. №1. – С.85-86.

3.6. 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.Шурика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського» при вивченні дисциплін «Промислова технологія лікарських засобів» і «Належні практики у фармації».

5. Термін впровадження 2013-2014 навчальний рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні теми «Загальні підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів» (дисципліна «Належні практики у фармації»), а також «Виробництво інфузійних розчинів. Очні лікарські засоби» (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»). Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри управління та
економіки фармації з технологією ліків

проф. Т.А. Грошовий

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор
з наукової роботи ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет імені
І.Я.Горбачевського МОЗ України»
проф. Клішчак М.

« 11 » квітня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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,

3. Джерело інформації: 1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком.-2017.-№3.-С.54-63.

2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамernih полівінілхлоридних контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30.- С.62-76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.

5.Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4: p.59-67

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018;4:875-883.

4. Впровадження: у навчальний та науковий процес кафедри фармації післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»

5. Термін впровадження квітень 2019 навч. рік.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в науковий та навчальний процес кафедри фармації післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 5 від «11» квітня 2019 р.

Завідувач кафедри фармації ННІ ПО
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»
д.біол.наук. професор

Фіра Л.С.

Продовж. дод. Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України»
д.біол.н, професор Г. М. Кліш
«15» «6» 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу.
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.
3. **Джерело інформації:**
 1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком.-2017.-№3.-С.54-63.
 2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.
 3. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.
 - 4.Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4: p.59-67.
4. **Де і коли введено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією ТДМУ у 2018-2019 навчальному році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Н.І. Гудзь в науково-педагогічному процесі поглиблює знання студентів при вивченні підходів до фармацевтичної розробки лікарських засобів та вимог до досліджень фармацевтичної розробки при створенні рідких і м'яких лікарських форм.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології з клінічною фармакологією ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, протокол №4 від 15 квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри фармакології
з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д. мед. н., професор

О. М. Олещук

Продовж. дод. Л



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Технологічні аспекти перитонеальних діалізних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Гудзь Н.І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // Фармацевтичний часопис.- 2008.-№1.-С. 8-11.

3.2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№5.-С. 71-76.

3.3. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних розчинів // Фармацевтичний журнал.- 2008.-№6.-С. 68-74.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисциплін «Промислова технологія лікарських засобів»

5. Термін впровадження 2009- 2010 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні теми «Технологія інфузійних розчинів». Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

проф. Дмитрієвський Д.І.

Завідувач кафедри заводської технології ліків

доц. Рубан О.А.

Продовж. дод. Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету

Львів, Засідання № 1.

2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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.

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітини під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь, Л. І. Кобилінська, А. М. Філіпська, Н. М. Дмитруха, О. С. Лагутіна, Р. С. Коритнюк // Фармаком. – 2017. – №3. – С. 54–63.

2. Гудзь Н. І. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь, Н. В. Ділай, Р. С. Коритнюк // Фармаком. – 2017. – №4. – С. 34–42.

3. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018, випуск 30. – С. 62–76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2; p. 34–44.

5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4; p.59–67.

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018;4:875–883.

4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисциплін «Промислова технологія лікарських засобів» та «Сучасні фармацевтичні технології».5. **Термін впровадження:** квітень 2019 навч. рік.**6. Ефективність впровадження:**

Результати наукових досліджень впроваджено у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять за темами «Виробництво інфузійних розчинів. Класифікація. Вимоги. Контроль якості» (дисципліна «Промислова технологія лікарських засобів»), «Сучасні підходи щодо виготовлення інфузійних препаратів. Виробництво інфузійних розчинів в ПВХ контейнерах, м'яких пакетах з багатошаровою плівкою з поліпропілену та поліетилену; використання технології bottlerack та ін.» (дисципліна «Сучасні фармацевтичні технології»).

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 9 від «28» березня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри заводської технології ліків
Національного фармацевтичного університету
д.фарм.н., проф.

О. А. Рубан

Продовж. дод. Л



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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,

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком.-2017.-№3.-С.54-63.

2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплуш, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30.- С.62-76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.

5.Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevsk L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4: p.59-67

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018;4:875-883.

4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри аптечної технології при вивченні дисциплін аптечна технологія ліків

5. **Термін впровадження** 2018-2019 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес дисципліни аптечна технологія ліків у лекційний курс і при проведенні лабораторних занять при вивченні тем «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», Розчини для ін'єкцій. «Ізотонічні та інфузійні розчини».

7. **Зауваження, пропозиції:** не має.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 14 від 19 квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
докт. фарм. наук, проф.

Л.І.Вишневіська

Продовж. дод. Л



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з науково-педагогічної
(навчально-методичної) роботи
Національного фармацевтичного
університету

проф. Крутьких Т.В.

25 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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.

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком.-2017.-№3.-С.54-63.

2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30.- С.62-76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.

5.Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevska L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4; p.59-67

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae. Drug Research. 2018;4:875-883.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри промислової фармації НФаУ при вивченні дисциплін «Промислова технологія фармацевтичних препаратів», «Фармацевтична розробка лікарських засобів» та «Належні практики у фармації».**5. Термін впровадження** квітень 2019 навч. рік.**6. Ефективність впровадження:**

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес дисципліни «Промислова технологія фармацевтичних препаратів» у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем «Підходи до фармацевтичної розробки лікарських засобів», «Вимоги до фармацевтичної розробки при створенні рідких і м'яких лікарських форм» (дисципліни «Належні практики у фармації» та «Фармацевтична розробка лікарських засобів»), «Технологія розчинів для ін'єкцій та інфузій» (дисципліна «Промислова технологія фармацевтичних препаратів»).

7. Зауваження, пропозиції: не має.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 44 від « 17 » квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри промислової фармації
докт. фарм. наук, проф.

С.В. Гладух

Продовж. дод. Л

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва пропозиції для впровадження:**

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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.

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь, Л. І. Кобилінська, А. М. Філіпська, Н. М. Дмитруха, О. С. Лагутіна, Р. С. Коритнюк // Фармаком. - 2017. - № 3. - С. 54-63.

2. Гудзь Н. І. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь, Н. В. Ділай, Р. С. Коритнюк // Фармаком. - 2017. - № 4. - С. 34-42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлорид них контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Каплун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30. - С. 62-76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2; p. 34-44.

5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4; p. 59-67.

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. 2018; 4:875-883.

4. Впровадження: у навчальний процес кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні дисципліни технологія лікарських засобів.

5. Термін впровадження квітень 2019 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес дисципліни технологія лікарських засобів у лекційний курс і при проведенні лабораторних та семінарських занять при вивченні тем розділу «Стерильні та асептичні лікарські форми».

7. Зауваження, пропозиції: не має.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 14 від «18» квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків

Національного фармацевтичного університету,

докт. фарм. наук, проф.

Т. Г. Яриш

Продовж. дод. Л



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Технологічні, аналітичні та доклінічні дослідження розчинів для перитонеального діалізу

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

3. Джерело інформації:

1. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н.І. Гудзь, Л.І. Кобилінська, А.М.Філіпська, Н.М. Дмитруха, О.С. Лагутіна, Р.С. Коритнюк // Фармаком. - 2017. - №3.-С.54-63.

2. Гудзь Н.І.Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Н.В. Ділай, Р.С. Коритнюк // Фармаком.- 2017.- №4.- С.34-42.

3. Обґрунтування схеми виробництва виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлорид них контейнерах / Н. І. Гудзь, О. Б. Пиріг, І. В. Кашлун, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018, випуск 30. — С.62-76.

4. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. Ukrainian biochemical journal. 2018; Vol. 90, 2: p.34-44.

5. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevska L., Wieczorek P.P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018; Vol 10, Issue 4: p.59-67

6. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P.P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. 2018;4:875-883.

4. **Впровадження:** у навчальний процес кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевтичної промисловості та економіки Національного фармацевтичного університету, м. Харків.

5. **Термін впровадження:** квітень 2019 навч. рік.

6. Ефективність впровадження:

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес циклів тематичного удосконалення ТУ 2 «Організація виробництва, контролю якості, зберігання та реалізації ліків в сучасних умовах» та ТУ 5 «Організація діяльності фармацевтичних закладів охорони здоров'я за стандартами належних практик» для слухачів Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевтичної промисловості та економіки НФаУ.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 07 від «22» квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації та економіки
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевтичної промисловості та економіки
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

О.С. Шличак

Додаток М



ООО «УкрМедСерт»

25 січня 2011 року

Семінар :

***ПРАКТИЧНІ ТА ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ РІДКИХ
ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
(розчинів для інфузій, ін'єкцій, перитонеальних діалізних розчинів)***

Цільова аудиторія: Керівники та співробітники лабораторій з розробки лікарських засобів, відділів контролю якості лікарських засобів, реєстрації

Програма семінару:

1. Вибір та обґрунтування концентрації діючої речовини, її фізико-хімічних та біологічних критеріїв якості.
2. Вибір, обґрунтування концентрації допоміжних речовин та критерії їх безпеки:
 - 2.1. Класифікація та функціональне призначення допоміжних речовин для виробництва рідких парентеральних лікарських засобів:
 - 2.1.1. вибір та обґрунтування вмісту розчинників та ізотонуючих добавок;
 - 2.1.2. вибір та обґрунтування концентрації антимікробних консервантів, антиоксидантів та комплексотворювачів;
 - 2.1.3. вибір та обґрунтування концентрації регуляторів рН, буферних агентів, регуляторів в'язкості та інших допоміжних речовин.
 - 2.2. Критерії якості діючих та допоміжних речовин у взаємозв'язку з лікарською формою.
 - 2.3. Критерії безпеки допоміжних речовин.
3. Вибір та обґрунтування вибору пакувальних матеріалів:
 - 3.1. Вибір номінального об'єму лікарського засобу в контейнері.
 - 3.2. Взаємозв'язок функціональних параметрів лікарського засобу і класу скла контейнерів.
 - 3.3. Проблемні питання класу скла контейнерів у взаємозв'язку з складом парентеральних лікарських засобів.
 - 3.4. Контейнери для перитонеальних діалізних розчинів
4. Обґрунтування функціональних параметрів рідких парентеральних лікарських засобів. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КРИТЕРІЇВ ЯКОСТІ З БЕЗПЕКОЮ ТА БІОЛОГІЧНОЮ СУМІСНІСТЮ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
5. Деякі критичні аспекти технологічного процесу рідких парентеральних лікарських засобів.

- **Місце проведення:** м. Київ, вул. Драгоманова, 1а
- **По закінченню семінару учасники отримують сертифікати.**
- За реєстрацією звертатися за тел. (044) 223-14-35, (044) 390-63-27ф.,
- **e-mail: ukrmedcert@ukr.net**

- **Координатори семінару:**
- Коваленко Оксана Михайлівна м.т. 8(050)4435387, 8(067)4037319,
- Остапенко Наталія Євгеніївна м.т. 8 (050)3461903

Продовж. дод. М

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ «Укрмедсерт»
В.В.Мілевська
«01» лютого 2011 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Відкрита консультація «Практичні та теоретичні аспекти фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, розчинів для інфузій перитонеальних діалізних розчинів» для працівників фармацевтичної промисловості України.

2. Установа, адреса, виконавець: Н.І. Гудзь, доцент кафедри технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69;

3. Джерело інформації:

3.1. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів / Гудзь Н.І., Коритинок Р.С., Калишок Т.Г., Білоус С.Б. // Фармацевтичний журнал. – 2009. - №5. – С. 94-101.

3.2. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів / Гудзь Н.І., Коритинок Р.С., Калишок Т.Г., Білоус С.Б. // Фармацевтичний часопис.-2009.- №4.- С. 31-37.

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

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

3.5. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.- №5.- С. 71-76.

4. Впровадження: відкрита консультація для працівників фармацевтичної промисловості

5. Термін впровадження 2011 рік.

6. Ефективність впровадження: ТОВ «Укрмедсерт» спільно з Н.І. Гудзь, доцентом кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 01 лютого 2011 р. була організована та успішно проведена відкрита консультація для представників фармацевтичних підприємств України. На відкритій консультації були присутні представники ЗАТ "Київський вітамінний завод", м.Київ, ТОВ "Юрія-Фарм", м.Київ, ВАТ "Фармак", м.Київ, ЗАТ по виробництву інсулінів "Індар", м.Київ, ЗАТ "Інфузія", м.Київ, ТОВ "Ніко", м.Макіївка, Донецька обл.

Цільова аудиторія: Керівники та співробітники лабораторій з розробки лікарських засобів, відділів контролю якості лікарських засобів, реєстрації.

На консультації були присутні:

Продовж. дод. М

№ з/п	Ф.І.О.	Посада	Назва підприємства
1	Чикачева Катерина Сергіївна	Інженер-технолог II категорії	ЗАТ «Індар»
2	Осипова Інна Миколаївна	Начальник відділу розвитку	ТОВ «Ніко»
3	Холодова Олена Анатоліївна	Інженер-технолог	ТОВ «Ніко»
4	Муратов Діоніс Вячеславович	Інженер-технолог	ТОВ «Ніко»
5	Грна Ірина Михайлівна	Інженер ЦЛД та ЕР	ВАТ «Фармак»
6	Могилюк Олена Вікторівна	Начальник відділу реєстрації та сертифікації	ЗАТ «Інфузія»
7	Коржов Максим Віталійович	Начальник науково-дослідного відділу	ТОВ «Юрія-Фарм»
8	Лебедєв Сергій Олександрович	Інженер-технолог науково-дослідного відділу	ТОВ «Юрія-Фарм»
9	Силіна Вікторія Андріївна	Головний технолог	ТОВ «Юрія-Фарм»
10	Коломиченко Людмила Борисівна	Провідний спеціаліст ОФР	ЗАТ «ФФ «Дарниця»
11	Охріменко Наталія Анатоліївна	Зав. Технологічної групи Центральної Лабораторії	ПАО «Київський вітамінний завод»
12	Сухоребра Лідія Миколаївна	Начальник аналітичної групи Центральної лабораторії	ПАО «Київський вітамінний завод»

За результатом анонімного письмового опитування загальна оцінка консультації становить 5 (п'ять балів за п'ятибальною шкалою).

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальні за впровадження:

Директор ТОВ «Укрмедсерт»

Заступник директора



В.В. Мілевська

О.М. Коваленко

Продовж. дод. М

ЗАТВЕРДЖУЮ

Виконавчий директор «Галичфарм»
 Корпорації «Артеріум»
 О.В. Близький
 « 28 »

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Курс лекцій «Практичні та теоретичні аспекти фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, розчинів для інфузій перитонеальних діалітичних розчинів»

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

3. Джерело інформації:

3.1. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів / Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. // Фармацевтичний журнал. – 2009. - №5. – С. 94-101.

3.2. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів / Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б. // Фармацевтичний часопис.-2009.- №4.- С. 31-37

3.3. Гудзь Н.І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалітичних розчинів // Клінічна фармація. – 2009. - №2.- С.20-24.

3.4. Гудзь Н.І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів // Фармацевтичний журнал.- 2008.- №6.- С. 68-74

3.5. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату // Фармацевтичний журнал.- 2008.- №5.- С. 71-76

4. Впровадження: 25 лютого 2011 р. була організована та проведена перша лекція для керівників та інженерно-технічного персоналу Дослідного центру, Виробничої служби та Служби контролю якості та екології.

5. Термін впровадження 2011 рік.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень у формі лекцій включені в процес навчання інженерно-технічного персоналу АТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум».

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:
 Керівник дослідного центру

Менеджер з навчання та розвитку

Л.В.Процик

М.М.Форостина

Продовж. дод. М



ГЕНЕРАЛЬНИЙ ІНФОРМАЦІЙНИЙ
СПОНСОР

Єжещодня
АПТЕКА
www.apteka.ua

ХАРКІВ-УКРАЇНА
13-16 ВЕРЕСНЯ 2016

ГЕНЕРАЛЬНИЙ СПОНСОР

Фармак

ПРОГРАМА
VIII Національного з'їзду
фармацевтів України



Продовж. дод. М

15 вересня, четвер

НАУКОВІ СИМПОЗИУМИ

9:00 – 17:30		НФаУ, вул. Валентинівська, 4
Ауд. 15	С 1	Конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій
Ауд. 7	С 2	Сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, дієтичних добавок природного походження
Ауд. 5	С 3	Сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків
Ауд. 4	С 4	Актуальні проблеми сучасної технології ліків, екстемпоральної рецептури, пакування та маркування лікарських препаратів
Ауд. 10	С 5	Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнології та нанотехнології у фармації
Ауд. 6	С 6	Механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція
Ауд. 3	С 8	Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи
Ауд. 12	С 10	Фармація молода
12:30 – 17:30		НФаУ, вул. Валентинівська, 4
Ауд. 14	С 9	Фармацевтична освіта в Україні
9:00 – 15:00		Premier Palace Hotel Kharkiv, пр. Незалежності, 2
Зал «Харків»	С 7	Клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги. Сучасні підходи до розробки, створення та застосування інноваційних рослинних лікарських засобів: фітоніринг та фітотерапія

САТЕЛІТНИЙ СИМПОЗИУМ

10:00 – 15:00		Premier Palace Hotel Kharkiv, пр. Незалежності, 2
Зал «Дніпро»	СС 1	Сателітний симпозиум компанії «Фармак» Актуальність проведення досліджень з біоеквівалентності лікарських засобів в Україні. Важливі аспекти поняття «Генерична заміна» (днів. ст. 53)

ДИСКУСІЇ ЗА КРУГЛИМ СТОЛОМ

10:00 – 14:00		НФаУ, вул. Валентинівська, 4
Ауд. 16	КС 1	Інформаційне поле фармації (днів. ст. 54)
12:30 – 17:30		НФаУ, вул. Валентинівська, 4
Каф. пром. фармації, дем. зал	КС 2	Медицина допомога та аптечна мережа: шляхи інтеграції (днів. ст. 55)

ЛЕКЦІЇ МАЙСТЕР-КЛАСУ

9:00 – 10:00		НФаУ, вул. Валентинівська, 4
Ауд. 4	ЛМК 1	Особливості технології BFS «blow-fill-seal» – «вдув-наповнення-запайка» при виробництві стерильних розчинів Жданкова О.Т. Велгородський державний національний дослідницький університет, Російська Федерація
Ауд. 10	ЛМК 2	Основи фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеального діалізу, концентратів для гемодіалізу Гудзь Н.І. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Ауд. 6	ЛМК 3	Сучасні аспекти пероральної протидіабетичної терапії Горбенко Н.І. Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, м. Харків

Продовж. дод. М



Додаток Н



EUROPEAN UNION
LITHUANIA

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY
FACULTY OF PHARMACY

CERTIFICATE OF TRAINEESHIP

**THIS IS TO CERTIFY THAT
NATALIA HUDZ**

had traineeship in the educational process of the Department of Drug Technology and Social Pharmacy and

- 1) read such lectures (general duration of 8 hours) in the term 30.04.2019 – 04.05.2019
 - a) Good practices in pharmaceuticals (Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice, Good Manufacturing Practice, Good Storage Practice, Good Distribution Practice, Good Pharmacy Practice, Good Pharmacovigilance Practice).
 - b) General principles of pharmaceutical development.
 - c) Rectal dosage forms, their features of composition and extemporaneous technology.
 - d) Parenteral dosage forms, their features of composition and extemporaneous technology. Features of composition and technology of solutions for peritoneal dialysis.
 - e) Vaginal suppositories (pessaries), their features of composition and extemporaneous technology;
- 2) got acquainted with the organization of educational process of students of the above mentioned Department;
- 3) got acquainted with history and development of Lithuanian pharmacy

Head of the Department of Drug Technology
and Social Pharmacy

Dean of Faculty of Pharmacy



Prof. Jurga Bernatoniene

Prof. Ramune Morkuniene

Додаток П

ДП «Львівдіалікс» ДАК «Укрмедпром»

вул. Зелена, 12, м. Львів, 79006

Тел.: (032) 276-47-69, 276-28-24

Р/о № 26009819968079 ГАТ Промінвестбанк

МФО 300012

Ідентифікаційний код за ЄДРПОУ 30274777

E-mail: lvdiak@ukr.net

Бух. № 01-525 від «11» 11 2011

На Ваш № _____

АКТ

апробації проекту технологічної інструкції
на розчин для перитонеального діалізу

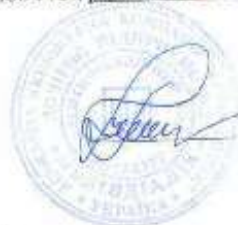
Комісія в складі: директора ДП «Львівдіалікс» ДАК «Укрмедпром» (м. Львів) – Назарук Г.М., професора кафедри фармацевтичної технології ліків і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Коритнюк Р.С., лоп кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Гудзь Н.І., провела апробацію проекту технологічної інструкції на виробництво розчину для перитонеального діалізу на базі виробничих приміщень ДП «Львівдіалікс».

Технологічний процес і методики міжгенераційного контролю, які закладені в проекті технологічної інструкції на виробництво розчину для перитонеального діалізу, відтворюються на лабораторних серіях на базі виробничих приміщень ДП «Львівдіалікс».

Висновок комісії: Проект технологічної інструкції на виробництво розчинів для перитонеального діалізу, склад і технологія яких одержані у результаті науково-дослідницької роботи, згідно з затвердженою дисертаційною роботою на тему: «Обґрунтування складу, технології та дослідження глюкозоплакатних розчинів для перитонеального діалізу», розроблений доцентом кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького – Гудзь Н.І. під консультуванням д.фарм.н. професора Коритнюк Р.С., рекомендований до затвердження.

Директор ДП «Львівдіалікс»

ДАК «Укрмедпром»



Назарук Г.М.

Професор кафедри

фармацевтичної технології ліків і біофармації

ІНМАПО ім. П.Л. Шупика

Коритнюк Р.С.

Доцент кафедри технології ліків і біофармації

Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького

Гудзь Н.І.

Додаток Р

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження виголошено й обговорено на науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах різного рівня: **Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2007» (м. Запоріжжя, 2007):** 4 квітня 2007 р. було представлено доповідь на секційному засіданні за темою «Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу (Н. І. Гудзь);

науково-практичній конференції «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури» (м. Харків, 2007): 27 вересня 2007 р. було представлено доповідь на пленарному засіданні за темою: «До питання екстемпорального виготовлення перитонеальних діалізних озчинів» (Н. І. Гудзь);

V Львівсько-Люблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії (м. Львів, 2008): 16 травня 2008 р. стендова доповідь за темою «Використання біохімічних підходів для вибору допоміжних речовин та обґрунтування складу лікарських засобів (Н. І. Гудзь, С. Б. Білоус);

Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (м. Львів, 2008): 17 жовтня 2008 р. доповідь на секційному засіданні за темою «Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозолактатних розчинах» (Н. І. Гудзь);

II міжнародному конгресі з інфузійної терапії (м. Львів, 2012): 25 жовтня 2012 р. доповідь на пленарному засіданні за темою: «Розробка складу та технології глюкозолактатних розчинів перитонеального діалізу (Н. І. Гудзь);

міжнародному науковому конгресі «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (м. Львів, 2015): 2 жовтня 2015 р. секційна доповідь «Some aspects of the pharmaceutical development of dialysis solutions» (N. Gudz);

III міжнародній науково-практичній конференції «Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології», присвяченій 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2015): 22 жовтня 2015 р. доповідь на секційному засіданні: «Біотехнологічні лікарські засоби, які застосовуються для корекції анемії у хворих з хронічною хворобою нирок» (Н. І. Гудзь, А. М. Філіпська, Р. С. Коритнюк);

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г. О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2015): 29 жовтня 2015 р. доповідь на другому пленарному засіданні: «Використання біохімічних фундаментальних знань при розробці розчинів для діалізної терапії» (Н. І. Гудзь);

VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015): 10 листопада 2015 р. доповідь на другому секційному засіданні: «Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу і гемодіалізу» (Н. І. Гудзь, А. М. Філіпська, Р. С. Коритнюк);

XIII і XVI конгресах Світової федерації українських лікарських товариств (м. Львів, 2010; м. Київ, 2016): 23 серпня 2016 р. було представлено доповідь на секційному засіданні «Нефрологія. Урологія» за темою: «Концептуальні засади стандартизації розчинів для перитонеального діалізу»;

науково-практичних конференціях, які відбулися в рамках VI, VII і VIII з'їздів фармацевтів України (м. Харків, 2005, 2010, 2016): 29 вересня 2005 р. доповідь на симпозиумі 4 за темою «Створення вітчизняних розчинів для перитонеального діалізу» (Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк, Мусянович В. М.); 17 вересня 2010 р. доповідь на науково-практичному симпозиумі 6 за темою: «Підходи до фармацевтичної розробки глюкозовмісних перитонеальних діалітичних розчинів у полімерній упаковці» (Н. І. Гудзь); 15 вересня 2016 р. 1. Лекція майстер-класу за темою: «Основи фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеального діалізу, концентратів для гемодіалізу»; 2. Доповідь на науково-практичному симпозиумі 5 за темою «Методологічні підходи до розробки лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу» (Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С.);

19 міжнародному симпозиумі молодих хіміків (Мейнц, Німеччина, 2017): 1 квітня 2017 р. постерна доповідь № 290 за темою: Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis;

VIII міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 80-й річниці музею історії литовської медицини й фармації (м. Каунас, Литва, 2017): 15 грудня 2017 р. доповідь на секційному засіданні «Pharmacy science» за темою: Complex technological and biological studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of pharmaceutical development (N. Hudz);

the RECOOP 13th Annual Scientific Conference «Bridges in Life Sciences» (м. Загреб, Хорватія, 2018): 14 квітня 2018 р. пленарна доповідь за темою: «Research and development of peritoneal dialysis solutions» (N. Hudz);

XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 2018): 18 травня 2018 р. доповідь на пленарному засіданні за темою: «Аспекти виробництва дослідно-промислових серій розчинів для перитонеального діалізу в полівінілхлоридній упаковці» (Н. І. Гудзь);

I, II, III, V, VI, VII науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2006, 2007, 2009, 2013, 2016, 2018):

7 квітня 2006 р. доповідь на секційному засіданні за темою: «Вплив рН на термодеструкцію глюкози в розчинах з вмістом моногідрату глюкози 1,5 % для перитонеального діалізу» (Н. І. Гудзь); 11 жовтня 2007 р. доповідь на секційному засіданні за темою: «Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах (Н. І. Гудзь); 1 жовтня 2009 р. доповідь на секційному засіданні за темою: «Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів (Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б.); 27 вересня 2013 р. доповідь на секційному засіданні за темою: «Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу» (Н. І. Гудзь); 10 листопада 2016 р. секційна доповідь за темою: «Технологічні, аналітичні та біофармацевтичні аспекти розробки лікарських засобів на основі похідних нітроїмідазолу та розчинів для перитонеального діалізу» (Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Фетько С.М.); 27 вересня 2018 р. доповідь на пленарному засіданні за темою: «Сучасні світові підходи до фармацевтичної розробки» (Н. І. Гудзь, А. М. Філіпська, Р. С. Коритнюк); стендова доповідь за темою: «Aspects of analytical procedure validation for assay of chlorides in the production of solutions for peritoneal dialysis» (Hudz N., Leontiev D., Wiczorek P. P.);

науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 2014, 2018): 26 вересня 2014 р. доповідь на

секційному засіданні за темою: «Аспекти належної промоції перитонеальних діалізних розчинів» (Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк); 28 вересня 2018 р. секційна доповідь за темою: «Поширеність хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в світі» (Філіпська А., Гуцало А., Гудзь Н.);

III міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних, алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2019): 1 березня 2019 р. постерна доповідь: «Питання ризиків у технологічному процесі на прикладі стерильних лікарських засобів» (Гудзь Н. І., Павлишин А. А., Коритнюк Р. С.);

II і III міжнародних науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (м. Харків, 2018, 2019): 28 березня 2018 р. доповідь на пленарному засіданні за темою: Conception of pharmaceutical development of solutions for dialysis therapy (N. Hudz, R. Korytniuk, P. P. Wieczorek); 14 березня 2019 р. пленарна доповідь за темою: «Study of the HepG2 cells viability in the presence of solutions for peritoneal dialysis (P. P. Wieczorek, N. Hudz, R. Korytniuk);

міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна фармація: питання, виклики і очікування. Весна 2019» (м. Каунас, Литва, 2019): 3 травня 2019 р. доповідь на секційному засіданні за темою: «Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms»;

VI з'їзді Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом (м. Яремче, 2019): 19 червня 2019 р. секційна доповідь у формі лекції за темою: «Learning points around biocompatibility of PD measured as *in vitro* proliferation of HepG2 and Vero cells» (N. Hudz);

IV і VIII міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014, 2019): 16 жовтня 2014 р. доповідь на пленарному засіданні: «До питання лабораторної технології перитонеальних діалізних розчинів» (Н. Гудзь, Р. Коритнюк); 7 листопада 2019 р. доповідь на пленарному засіданні за темою: «Методологічні принципи фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу» (Н. І. Гудзь);

X Міжнародній фармацевтичній конференції «Наука і практика» (м. Каунас, Литва, 2019): 15 листопада 2019 р. секційна доповідь за темою: «Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopeia of Ukraine approach» (N. Hudz);
науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю, присвяченій 5-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (м. Івано-Франківськ, 2020): 19 травня 2020 р. доповідь на секційному засіданні: **Оцінка коректності результатів аналізу кількісного визначення глюкози в розчинах для перитонеального діалізу (Леонтьєв Д. А., Гудзь Н. І.)**

Продовж. дод. Р



Certificate of Participation

Nataliia Hudz

has participated in the
19th JCF-Frühjahrssymposium

from March 29 to April 1 2017
in Mainz, Germany.



Mainz, April 1 2017

Ann-Kathrin Danner

Dipl.-Chem. Ann-Kathrin Danner
(Chair of conference)

Carina Weber

Dipl.-Chem. Carina Weber
(Chair of the JCF local group Mainz-Wiesbaden)

Продовж. дод. Р



LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS

CERTIFICATE

No. PS-10-246-32203

This is to certify that

Nataliia Hudz

held the lecture

**“Complex Technological and Biological Studies of Solutions
for Peritoneal Dialysis at the Stage of Pharmaceutical Development”**

at the 8th International Scientific-Practical Conference
dedicated to the Museum of History of Pharmacy 80th

“Science and Practice” 2017

held in Kaunas, Lithuania, December 15, 2017.

Organized by Department of Drug Technology and Social Pharmacy
Lithuanian University of Health Sciences
and Faculty of Pharmacy Lithuanian University of Health Sciences
for Pharmacy Specialists, Students of the Faculty of Pharmacy.



Prof. Renaldas Jurkevičius
Vice Rector for Clinical Affairs
Lithuanian University
of Health Sciences



Prof. Jurga Bernatoniene
Head of Department of Drug
Technology and Social Pharmacy
Lithuanian University
of Health Sciences



Prof. Ramunė Morkūnienė
Dean Faculty of Pharmacy
Lithuanian University
of Health Sciences

Продовж. дод. Р



Продовж. дод. Р



Продовж. дод. Р



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

No. PS-10-159-24/134

This is to certify that

Natalia Hudz

has attended at the 10th International Scientific-Practical Conference

"Pharmacy Science and Practice 2019"

Organized Department of Drug Technology and Social Pharmacy
and Faculty of Pharmacy Lithuanian University of Health Sciences
for Pharmacy Specialists, Doctors, Nurses
and Students of the Faculty of Pharmacy.

Duration 9 hours.

Held in Kaunas, Lithuania
November 15, 2019



Prof. Ronaldas Jurkevicius
Vice Rector for Clinical Affairs
Lithuanian University
of Health Sciences

Prof. Jurga Bernatoniene
Head of Department of Drug
Technology and Social Pharmacy
Lithuanian University
of Health Sciences

Prof. Ramunė Morkūniene
Dean Faculty of Pharmacy
Lithuanian University
of Health Sciences

© LŠMU, 2019. Režiuojama 2019-06-17 16:15:07-159-134



10th International Pharmaceutical conference "Science and practice"

dedicated to the 20th Anniversary of the first Pharmacy Association in Lithuania

November 14, 2019



Certificate of Presentation

Organising Committee hereby certifies that

Nataliia Hudz

presented an oral presentation

*"Validation of assay of glucose and chlorides in
peritoneal dialysis solutions according to the State
Pharmacopoeia of Ukraine approach"*



On behalf of the Organising Committee
Prof. Ramunė Morkūniene

Додаток С



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

Nataliia Hudz

associated professor 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 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 Nataliia Hudz 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.

WIECZOWSKA
 Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
 i Farmacji Stosowanej i Mikrobiologii

 prof. dr hab. Anna Wieczowska

02526 Dr. n. farm. Urszula Kosikowska
 DIAGNOSTA LABORATORYJNY
 Specjalista mikrobiolog



Продовж. дод. С



20 січня 2020 р.

Протягом лютого 2012 р.- грудня 2019 р. кандидат фармацевтичних наук доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наталія Гудзь проводила технологічно-аналітичні дослідження з розробки розчинів для перитонеального діалізу на базі асептичного відділу Навчально-виробничої аптеки (НВА) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Завідувач НВА

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького



М.М. Фетько

Додаток Т

Таблиця Т.1 – Вибіркові дослідження стабільності ПДР за показниками рН, довжина хвилі максимуму поглинання та оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання,

рН перед стерилізацією,	рН після стерилізації,	Δ рН	Оптична густина (середнє для 2–3 контейнерів)			
			перед стерилізацією		після стерилізації	
			при 228–230 нм	при 272–286 нм	при 228–230 нм	при λ_{\max}
1	2	3	4	5	6	7
серія 10408						
6,42	5,22	1,20	0,105–0,076	0,019–0,013	0,956–0,911	0,426 $\lambda_{\max}=275$
	через 5 міс					
	5,17	0,05	–	–	0,526–0,487	0,415 $\lambda_{\max}=276$
6,15	5,22	0,93	0,070	–	–	0,461 $\lambda_{\max}=274,5$
	через 5 міс					
	5,15	0,07	–	–	0,569–0,528	0,475 $\lambda_{\max}=276$
5,93	5,21	0,72	0,072	–	0,997–0,949	0,456 $\lambda_{\max}=275$
	через 5 міс					
	5,15	0,06	–	–	0,561–0,521	0,464 $\lambda_{\max}=276$
5,65	5,20	0,45	0,078	–	0,940–0,895	0,415 $\lambda_{\max}=275,5$
	через 5 міс					
	5,12	0,08	–	–	0,557–0,517	0,481 $\lambda_{\max}=277$
5,34	5,16	0,18	0,080	–	0,903–0,860	0,398 $\lambda_{\max}=277$
	через 5 міс					
	5,08	0,08	–	–	0,517–0,479	0,458 $\lambda_{\max}=279$
5,08	5,06	0,02	0,082	–	0,858–0,819	0,344 $\lambda_{\max}=279$
	через 5 міс					
	5,00	0,06	–	–	0,468–0,431	0,433 $\lambda_{\max}=280$
серія 20408						
6,44	5,41	1,03	0,182–0,129	0,021–0,019	1,484–1,403	0,495 $\lambda_{\max}=274$
6,17	5,37	0,80	0,166–0,114	0,011–0,010	1,450–1,372	0,532 $\lambda_{\max}=275$
	через 5 міс					
	5,33	0,04	–	–	0,642–0,579	0,421 $\lambda_{\max}=273$

5,91	5,35	0,56	0,168–0,116	0,012–0,010	1,405–1,328	0,520 $\lambda_{\max}=275$
	через 5 міс					
5,64	5,30	0,05	–	–	0,644–0,580	0,448 $\lambda_{\max}=275$
	через 5 міс					
5,35	5,31	0,35	0,175–0,122	0,014–0,013	1,378–1,302	0,501 $\lambda_{\max}=276$
	через 5 міс					
5,03	5,21	0,14	0,181–0,127	0,016–0,013	1,375–1,299	0,511 $\lambda_{\max}=278$
	через 5 міс					
5,03	5,17	0,04	–	–	0,602–0,542	0,453 $\lambda_{\max}=277$
	через 5 міс					
5,03	5,02	0,01	0,194–0,138	0,019–0,015	1,265–1,194	0,484 $\lambda_{\max}=281$
	через 5 міс					
5,03	4,99	0,03	–	–	0,563–0,502	0,487 $\lambda_{\max}=280$
	через 5 міс					
Серія 40508						
7,10	5,38	1,72	0,159–0,107	0,002–0,003	1,276–1,193	0,623 $\lambda_{\max}=274$
	через 5 місяців					
6,27	5,24	0,14	–	–	0,684 при 230 нм	0,547 $\lambda_{\max}=273$
	через 5 місяців					
6,27	5,38	0,89	0,157–0,105	0,000	1,156–1,078	0,504 $\lambda_{\max}=274,5$
	через 5 місяців					
5,55	5,26	0,12	–	–	0,608 при 230 нм	0,458 $\lambda_{\max}=274$
	через 5 місяців					
5,55	5,29	0,26	0,172–0,119	0,003–0,004	1,184–1,106	0,547 $\lambda_{\max}=276$
	через 5 місяців					
5,05	5,18	0,09	–	–	0,614	0,508 $\lambda_{\max}=276$
	через 5 місяців					
5,05	5,03	0,02	0,176–0,121	0,004–0,003	1,046–0,975	0,544 $\lambda_{\max}=280$
	через 5 місяців					
4,57	4,96	0,07	–	–	0,552 при 230 нм	0,555 $\lambda_{\max}=280$
	через 5 місяців					
4,57	4,59	–0,02	0,207–0,148	0,005–0,005	0,848–0,776	0,612 $\lambda_{\max}=283$
	через 5 місяців					
4,09	4,54	–0,05	–	–	0,522 при 230 нм	0,686 $\lambda_{\max}=282$
	через 5 місяців					
4,09	4,11	–0,02	0,276–0,206	0,009–0,008	0,626–0,549	0,521, $\lambda_{\max}=284$
	через 5 місяців					
4,09	4,08	–0,03	–	–	0,426 при 230 нм	0,668, $\lambda_{\max}=284$
	через 5 місяців					

Продовж. табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
серія 51008						
7,34	4,77	2,57	0,025–0,023	0,014–0,012 при 266–290 нм	0,628 $\lambda_{\max}=228$ нм	0,233 $\lambda_{\max}=281,5$ нм
через 5 міс						
	4,64	0,13	–	–	0,236–0,229 при λ 228230 нм	0,320 $\lambda_{\max}=283$
5,84	4,46	1,38	0,006–0,006	0,004 при 240–294 нм	0,358 $\lambda_{\max}=229$ нм	0,238 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	4,42	0,04	–	–	0,126 $\lambda_{\max}=226$ нм	0,294 $\lambda_{\max}=284$ нм
4,97	4,35	0,62	0,014–0,013	0,008–0,007 при 264–298 нм	0,367 $\lambda_{\max}=228,5$ нм	0,267 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	4,38	–0,03	–	–	0,170 $\lambda_{\max}=226$ нм	0,358 $\lambda_{\max}=284$ нм
4,38	4,25	0,13	0,017–0,016	0,010–0,008 при 260–292 нм	0,270 $\lambda_{\max}=229$ нм	0,215 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	4,27	–0,02	–	–	0,135–0,132 при λ 228–230	0,246 $\lambda_{\max}=284$ нм
3,93	3,90	0,03	0,012–0,011	0,007–0,006 при 252–292 нм	0,181 $\lambda_{\max}=229$ нм	0,193 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	3,88	0,02	–	–	0,075 $\lambda_{\max}=228$ нм	0,197 $\lambda_{\max}=284$ нм
2,96	2,94	0,02	0,008–0,007	0,005–0,004 при 240–298 нм	0,099 $\lambda_{\max}=229$ нм	0,172 $\lambda_{\max}=284,5$ нм
через 5 міс						
	2,97	–0,03	–	–	0,064 $\lambda_{\max}=231$ нм	0,178 $\lambda_{\max}=285$ нм
2,45	2,43	0,02	0,018–0,018	0,011–0,009 при 260–298 нм	0,119 $\lambda_{\max}=229,5$ нм	0,215 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	2,48	–0,05	–	–	0,079 при λ 226–228 нм; 0,078 при λ 229–232 нм	0,212 $\lambda_{\max}=284$ нм
2,06	2,04	0,02	0,009–0,008	0,005–0,004 при 248–296 нм	0,119 $\lambda_{\max}=231$ нм	0,332 $\lambda_{\max}=284$ нм
через 5 міс						
	2,09	–0,05	–	–	0,078 $\lambda_{\max}=231$ нм	0,339 $\lambda_{\max}=285$ нм

Продовж. табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
серія 61008						
7,29	4,08	3,21	0,040–0,038 при λ 228–230 нм	0,022–0,021 при λ 272–286 нм	0,673 λ_{\max} =229 нм	1,094 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	4,09	–0,01	–	–	0,439 λ_{\max} =226 нм	1,088 λ_{\max} =284 нм
5,87	3,85	2,02	0,036–0,035 при λ 228–230 нм	0,020–0,018 при λ 268–288 нм	0,402 λ_{\max} =226 нм	0,759 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	3,83	0,02	–	–	0,259 λ_{\max} =224 нм	0,817 λ_{\max} =284 нм
5,06	3,80	1,26	0,029–0,027 при λ 228–230 нм	0,016–0,015 при λ 268–286 нм	0,358 λ_{\max} =226 нм	0,761 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	3,80	0,00	–	–	0,289 λ_{\max} =224 нм	0,801 λ_{\max} =283,5 нм
4,37	3,85	0,52	0,040–0,039 при λ 228–230 нм	0,023–0,020 при λ 264–286 нм	0,300 λ_{\max} =227,5 нм	0,532 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	3,94	–0,09	–	–	0,271 при λ =227, макс. н/в	0,643 λ_{\max} =284 нм
3,83	3,65	0,18	0,028–0,027 при λ 228–230 нм	0,016–0,015 при λ 260–286 нм	0,207 λ_{\max} =227 нм	0,403 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	3,63	0,02	–	–	0,166 при λ =227, макс. н/в	0,423 λ_{\max} =284
2,90	2,86	0,04	0,023–0,022 при λ 228–230 нм	0,014–0,013 при λ 254–288 нм	0,183 λ_{\max} =226 нм	0,386 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	2,87	–0,01	–	–	0,135 λ_{\max} =224 нм	0,441 λ_{\max} =284
2,43	2,39	0,04	0,029–0,028 при λ 228–230 нм	0,017–0,015 при λ 260–290 нм	0,189 λ_{\max} =230,5 нм	0,483 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	2,40	0,01	–	–	0,160 λ_{\max} =226 нм	0,559 λ_{\max} =284
2,03	1,98	0,05	0,022–0,022 при λ 228–230 нм	0,013–0,012 при λ 270–290 нм	0,283 λ_{\max} =230 нм	0,901 λ_{\max} =284 нм
через 5 міс						
	2,00	–0,02	–	–	0,239 λ_{\max} =228 нм	1,025 λ_{\max} =284

Продовж.табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
серія 10413						
6,49 ¹	6,38 ¹	0,11	–	–	0,326–0,242 ^δ	0,033–0,027 при 273–286 нм, макс н/в
6,18 ¹	6,19 ¹	–0,01	0,278 при 228 нм	0,006 при 284 нм	0,301–0,218 ^δ	0,024–0,021 при 273–286 нм, макс н/в
5,71 ¹	5,73 ¹	–0,02	0,291 при 228 нм	0,005 при 284 нм	0,302–0,219 ^δ	0,017–0,015 при 273–286 нм, макс н/в
	Через					
	5,77 ¹ 5,63 ²	–0,04	–	–	0,340–0,248 ^ο	0,043–0,034 при 273–286 нм, макс н/в
5,42 ¹	5,44 ¹	–0,02	0,327 при 228 нм	–	0,301–0,217 ^δ	0,016–0,015 при 273–286 нм, макс н/в
5,23 ¹	5,23 ¹	0	0,296 при 228 нм	0,010 при 284 нм	0,319–0,233 ^δ	0,018–0,015 при 273–286 нм, макс н/в
серія 30513						
6,64 ¹	5,63 ¹	1,01	0,308–0,221	0,056–0,061	1,310–1,193 ^δ	0,744, λ _{макс} =273,0
6,21 ¹	5,57 ¹	0,64	0,279–0,195	0,026–0,022	1,399–1,283 ^δ	0,781, λ _{макс} =275,0
	через 62 міс					
	5,38 ¹	0,19	–	–	1,248–1,129 ¹	1,128, λ _{макс} =275,0
5,72 ¹	5,50 ¹	0,22	–	–	1,161–1,053 ^δ	0,573, λ _{макс} =276,0
	через 46 міс					
		5,22 ⁴	0,28	–	–	0,771–0,674 ¹
	через 50 міс					
	5,44 ¹ 5,28 ²	–0,22	–	–	0,877–0,765 ^ο	0,686, λ _{макс} =276,0
5,40 ¹	5,35 ¹	0,05	0,296–0,210	0,022–0,018	1,019–0,916 ^δ	0,454, λ _{макс} =280,0
5,20 ¹	5,17	0,03	0,290–0,205	0,011–0,008	1,032–0,928 ^δ	0,581, λ _{макс} =281,0
серія 20413						
6,54 ¹	5,48 ¹	1,06	0,305 при 228 нм	0,024 при 284 нм	1,509–1,390 ^δ	0,854, λ _{макс} =275,0
	через 44 міс					
	5,35	0,13	–	–	1,264–1,147 ¹	1,156, λ _{макс} =275,5
6,12 ¹	5,50 ¹	0,62	0,284 при 228 нм	0,014 при 284 нм	1,375–1,261 ^δ	0,706, λ _{макс} =274,0
	через 44 міс					
	5,34 ¹	0,16	–	–	1,138–1,029 ¹	0,961, λ _{макс} =275,3
5,73 ¹	5,43	0,30	0,335 при 228 нм	0,034 при 284 нм	1,283–1,172 ^δ	0,621, λ _{макс} =275,0

Продовж. табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
	через 44 міс					
	5,35	0,08	–	–	0,965–0,864 ⁷	0,802, $\lambda_{\text{макс}}=276,6$
	через 50 міс					
	$\frac{5,37^1}{5,20^2}$	–0,02	–	–	1,081–0,961 ⁶	0,923, $\lambda_{\text{макс}}=277,0$
5,42 ¹	5,30 ¹	0,12	0,340 при 228 нм	0,033 при 284 нм	1,147–1,042 ⁸	0,541, $\lambda_{\text{макс}}=278$
	через 44 міс					
	5,26 ¹	0,04	–	–	0,931–0,833 ⁷	0,934, $\lambda_{\text{макс}}=279,3$
5,24 ¹	5,24 ¹	0	0,331 при 228 нм	0,025 при 284 нм	0,354–0,268 ⁸	0,041–0,037 при 273–286 нм, макс н/в
	через 44 міс					
	5,26 ¹	–0,02	–	–	0,317–0,237 ⁷	0,043 при 284,4 нм, макс н/в
серія 40513						
6,64 ¹	5,31 ¹	1,33	0,267–0,186	0,017–0,014	3,107–2,947 ⁸	2,335, $\lambda_{\text{макс}}=278$
6,20 ¹	5,36 ¹	0,84	0,270–0,189	0,021–0,016	2,628–2,484 ⁸	1,662, $\lambda_{\text{макс}}=277$
5,68 ¹	5,31 ¹	0,37	0,283–0,200	0,020–0,015	2,465–2,327 ⁸	1,621, $\lambda_{\text{макс}}=278$
	через 45 міс					
	5,01 ⁴	0,30	–	–	1,568–1,448 ⁷	1,690, $\lambda_{\text{макс}}=278$
	через 50 міс					
	$\frac{5,25^1}{5,07^2}$	–0,24	–	–	1,587–1,451 ⁶	1,695, $\lambda_{\text{макс}}=279$
5,43 ¹	5,25 ¹	0,18	0,295–0,211	0,024–0,020	2,194–2,066 ⁸	1,357, $\lambda_{\text{макс}}=280$
5,20 ¹	5,15 ¹	0,05	0,317–0,229	0,042–0,043	1,995–1,872 ⁸	1,282, $\lambda_{\text{макс}}=281$
серія 30415						
6,48 ¹	6,15 ¹	0,33	–	–	0,2916–0,2028 ⁵	0,0321–0,0289 при 273–286 нм, макс н/в
6,03 ¹	6,13 ¹	–0,10	–	–	0,2663–0,1784 ⁵	0,0130–0,0158 при 273–286 нм, макс н/в
	через 22 міс					
	5,61 ⁴	0,52	–	–	0,324–0,254 ⁷	0,073, $\lambda_{\text{макс}}=270,5$

Продовж. табл. Т.1

	через 51 місяць					
	5,77 ¹				0,307–0,236 ⁷	0,065, $\lambda_{\text{макс}}=273,5$
5,73 ¹	5,67 ¹	0,06	–	–	0,2860–0,1979 ⁵	0,0202–0,0231 при 273–286 нм, макс н/в
	через 26 міс					
	5,64 ¹	0,03	–	–	0,349–0,266 ⁶	0,074–0,063 при 273–286 нм, макс н/в
	5,49 ²					
5,41 ¹	5,47 ¹	–0,06	0,256–0,169	–0,0059– –0,0029	0,2739–0,1855 ⁵	0,0050–0,0093 при 273–286 нм, макс н/в
	через 22,5 міс					
	5,26 ²	0,21	–	–	0,374–0,291 ⁶	0,102, $\lambda_{\text{макс}}=276$
5,20 ¹	5,17 ¹	0,03	0,264–0,175	0,0046– –0,0019	0,2954–0,2052 ⁵	0,0115–0,0159 при 273–286 нм, макс н/в
серія 10415						
6,44 ¹	6,27 ¹	0,17	–	–	0,2765–0,1891 ⁵	0,0214–0,0224 при 273–286 нм, макс н/в
6,03 ¹	6,14 ¹	–0,11	–	–	0,2739–0,1863 ⁵	0,0183–0,0211 при 273–286 нм, макс н/в
	через 51 міс					
	5,94 ¹	0,10			0,263–0,193 ⁷	0,026–0,023 при 273–286 нм, макс н/в
5,73 ¹	5,67 ¹	0,06	–	–	0,2937–0,2063 ⁵	0,0264–0,0285 при 273–286 нм, макс н/в
	через 22,5 міс					
	5,61 ²	0,06	–	–	0,279–0,201 ⁶	0,018–0,014 при 273,0 – 286,0 нм, макс н/в
	через 26 міс					
	5,70 ¹	–0,09	–	–	0,294–0,211 ⁶	0,027–0,022 при 273–286 нм, макс н/в
	5,56 ²	–0,05				

Продовж. табл. Т.1

5,44 ¹	5,49 ¹	-0,04	-	-	0,2929-0,2045 ⁵	0,0200-0,0223 при 273-286 нм, макс н/в	
	через 22 міс						
	5,19 ⁴	0,30	-	-	0,283-0,211 ¹	0,028 при 284,4 нм; макс, н/в	
5,20 ¹	5,15 ¹	0,05	-	-	0,2957-0,2052 ⁵	0,0116-0,0144 при 273-286 нм, макс н/в	
	через 51 міс						
	5,22 ¹	-0,07			0,287-0,212 ¹	0,027, $\lambda_{\text{макс}}=278,0$	
серія 20415							
6,44 ¹	5,72 ¹	0,72	0,253-0,174	0,0076-0,0082	1,428-1,324 ⁵	0,565, $\lambda_{\text{макс}}=278,0$	
	через 15 міс						
	5,35	0,37	-	-	0,776-0,679 ¹	0,482, $\lambda_{\text{макс}}=270,5$	
6,05 ¹	5,65 ¹	0,40	0,259-0,179	0,0076-0,0083	1,422-1,319 ⁵	0,527, $\lambda_{\text{макс}}=276,0$	
	через 51 місяць						
	5,35 ¹	0,30	-	-	0,823-0,732 ¹	0,617, $\lambda_{\text{макс}}=275,5$	
5,72 ¹	5,57 ¹	0,15	0,258-0,178	0,0068-0,0069	1,249-1,152 ⁵	0,385, $\lambda_{\text{макс}}=278,0$	
	через 15 міс						
		5,26 ³	0,31	-	-	0,624-0,542 ¹	0,378, $\lambda_{\text{макс}}=275,5$
	через 22,5 міс						
		5,35 ²	-0,09	-	-	0,719-0,625 ⁰	0,468, $\lambda_{\text{макс}}=276,5$
	через 26 міс						
	5,42 ¹ 5,27 ²	0,08	-	-	0,733-0,636 ⁰	0,483, $\lambda_{\text{макс}}=276,5$	
5,42 ¹	5,39 ¹	0,03	0,263-0,181	0,002-0,003	1,190-1,095 ⁵	0,382, $\lambda_{\text{макс}}=281,0$	
	через 15 міс						
	5,11 ³	0,28	-	-	0,564-0,482 ¹	0,340, $\lambda_{\text{макс}}=278,0$	
5,21 ¹	5,21 ¹	0	0,272-0,189	0,004-0,005	1,139-1,045 ⁵	0,418, $\lambda_{\text{макс}}=283,0$	
серія 21116							
6,47 ²	5,63 ²	0,84	0,290-0,203 ³	0,017-0,021	1,294-1,187 ⁰	0,394, $\lambda_{\text{макс}}=276,3$	
	через 1 день						
		-		-	-	1,270-1,166 ⁵	0,391, $\lambda_{\text{макс}}=278,0$
	через 9 днів						

Продовж .табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
	–		–	–	1,143–1,041 ⁷	0,379, $\lambda_{\text{макс}}=273,4$
5,90 ²	5,58 ²	0,32	0,290–0,201 ⁵	0,009–0,015	1,251–1,147 ⁶	0,348, $\lambda_{\text{макс}}=275,3$
	через 1 день					
	–	–	–	–	1,224–1,121 ⁵	0,343, $\lambda_{\text{макс}}=276,5$
	через 9 днів					
	–	–	–	–	1,100–1,000 ⁷	0,335, $\lambda_{\text{макс}}=272,7$
5,59 ²	5,46 ²	0,13	0,294–0,204 ⁵	0,009–0,016	1,163–1,061 ⁶	0,302, $\lambda_{\text{макс}}=278,3$
	через 1 день					
	–	–	–	–	1,147–1,040 ⁵	0,300, $\lambda_{\text{макс}}=280,3$
	через 9 днів					
	–	–	–	–	1,028–0,932 ⁷	0,293, $\lambda_{\text{макс}}=275,4$
	через 7 міс					
	5,57 ¹ 5,41 ²	0,05	–	–	0,668–0,562 ⁶	0,262, $\lambda_{\text{макс}}=272,0$
5,41 ²	5,35 ²	0,06	0,306–0,215 ⁵	0,013–0,017	1,142–1,042 ⁶	0,302, $\lambda_{\text{макс}}=279,3$
	через 1 день					
	–	–	–	–	1,123–1,018 ⁵	0,296, $\lambda_{\text{макс}}=282,0$
	через 9 днів					
	–	–	–	–	0,992–0,898 ⁷	0,281, $\lambda_{\text{макс}}=277,2$
5,14 ²	5,12 ²	0,02	0,319–0,226 ⁵	0,015–0,020	1,050–0,949 ⁶	0,302, $\lambda_{\text{макс}}=282,0$
	через 1 день					
	–	–	–	–	1,033–0,932 ⁵	0,300, $\lambda_{\text{макс}}=285,8$
	через 9 днів					
	–	–	–	–	0,923–0,830 ⁷	0,282, $\lambda_{\text{макс}}=280,0$
	через 3 міс					
	5,18 ²	–0,06	–	–	0,643–0,544 ⁶	0,246, $\lambda_{\text{макс}}=277,0$
серія 10117						
6,51 ²	5,39 ⁴	1,12	0,290–0,206	0,017–0,015	1,252–1,142 ⁷	0,705, $\lambda_{\text{макс}}=272,4$

Кінець табл. Т.1

1	2	3	4	5	6	7
6,10 ²	5,404	0,70	0,290–0,203	0,012–0,010	1,148–1,0417	0,601, λ _{макс} =272,3
5,45 ²	5,352	0,10	0,307–0,218	0,012–0,008	0,888–0,7806	0,452, λ _{макс} =275,5
	через 5,5 міс					
	5,43 ¹		–	–	0,851–0,738 ⁶	0,457, λ _{макс} =273,5
	5,29 ²	–0,06				
5,09 ²	4,97 ⁴	0,12			0,912–0,817 ⁷	0,465, λ _{макс} =279,6
серія 10518***						
5,96 ¹	5,56 ¹ (I) 5,42(II)	0,40 0,54				
5,68 ¹	5,48 ¹ (I) 5,37 (II)	0,20 0,31				
	14 місяців					
	5,48 ¹				0,729–0,636 ⁷	0,436, λ _{макс} =274,5
5,52 ¹	5,44(I) 5,34(II)	0,08 0,18				
серія 20518						
5,79 ¹	5,69 ¹	0,10	0,338–0,244	0,023–0,020	0,751–0,658 ⁷	0,224, λ _{макс} =273,4
5,65 ¹	5,59 ¹	0,06	–	–	0,722–0,631 ⁷	0,208, λ _{макс} =274,5
5,44 ¹	5,46 ¹	–0,02	0,383–0,285	0,037–0,032	0,717–0,625 ⁷	0,209, λ _{макс} =276,8

* – SD є ±0.01 (n=3 вимірювання рН зразка перед стерилізацією); ** – SD є ±0.05 для вимірювання рН після стерилізації для 2–3 контейнерів); **макс н/в** – максимум поглинання не виявлений; **1–11** – цифри ідентифікують аналітичне обладнання, вказане в розділі 4.3; *** – I режим стерилізації, II режим стерилізації; дослідження серій 10408, 20408, 40508, 51008 і 61008 проводили на спектрофотометрі «Cary 50» (9) і рН-метрі «MP-220» (11)

Додаток У

Таблиця У.1 – Вибіркові дослідження ПДР за показником «кількісний вміст хлорид-йонів

Показник	Номер лабораторної серії								
	10413	20413	20413	30513	40513	10415	20415	30415	21116
рН до стерилізації	5,71	6,53	5,73	5,72	5,68	5,73	5,72	5,73	5,59
Дата аналізу	Червень 2015								
Вміст хлоридів, ммоль/л, $X \pm \Delta$						99,72	99,49	97,80	–
Вміст хлоридів від номінального, %	101,28	97,89	98,32	101,55	100,07	99,72	99,49	97,80	–
Дата аналізу	Липень 2017								
рН після стерилізації	5,77	–	5,37	5,44	5,25	5,70	5,42	5,64	5,57
Вміст хлоридів, ммоль/л, $X \pm \Delta$	95,75 \pm 0,35	–	94,63 \pm 0,25	96,5 \pm 0	94,5 \pm 0,71	100,75 \pm 0,35	100,17 \pm 0,29	99,65 \pm 0,21	99,0 \pm 0,41
Вміст хлоридів від номінального, %	100,79	–	99,61	101,58	99,47	100,75	100,17	99,65	104,21
Δ	0,49	–		0,03	0,60	1,03	0,68	1,85	
Дата аналізу	Листопад 2017								
Вміст хлоридів, ммоль/л, $X \pm \Delta$	–	93,99 \pm 0,25	–	95,98 \pm 0,25	94,22 \pm 0,50	–	–	–	102,39 \pm 0,26
Вміст хлоридів від номінального, %	–	98,93 \pm	–	101,03 \pm 0,27	99,18 \pm 0,53	–	–	–	107,85 \pm 0,26
Δ	–	1,04	–	0,55	0,29	–	–	–	3,54

Продовж. дод. Ф

Таблиця Ф.3 – Результати визначення оптичної густини залежно від часу реакційної суміші розчину серії 021116, рН 5,14

Час	1 вимірювання	2 вимірювання	3 вимірювання	5-ГМФ	5-ГМФ	5-ГМФ
1 хв	–	–	–	–	–	–
1 хв 15 с	–	–	–	–	–	–
1 хв 30 с	0,011	0,011	0,009	–	–	–
1 хв 45 с	–	–	–	0,135	–	0,137
2 хв	0,011	0,009	0,010	0,143	0,132	0,145
2 хв 15 с	0,011	0,009	–	0,148	–	0,148
2 хв 30 с	0,012	0,009	0,010	0,152	0,140	0,149
2 хв 45 с	0,012	0,010	–	–	–	–
3 хв	0,012	0,010	0,009	0,156	0,150	0,149
3 хв 15 с	–	–	–	–	–	–
3 хв 30 с	0,012	0,009	0,008	0,156	0,153	0,151
3 хв 45 с	0,012	0,009	0,008	0,157	0,148	0,148
4 хв	0,011	0,011	0,008	0,157	0,146	0,147
4 хв 15 с	–	–	–	–	–	–
4 хв 30 с	0,011	0,011	0,007	0,152	0,144	0,143

Таблиця Ф.4 – Результати визначення оптичної густини залежно від часу реакційної суміші розчину серії 021116, рН 5,41 і 5,59 і розчину 5-ГМФ

Час	рН 5,41			5-ГМФ			рН 5,59		
	1 вимірювання	2 вимірювання	3 вимірювання	1 вимірювання	2 вимірювання	3 вимірювання	1 вимірювання	2 вимірювання	3 вимірювання
1 хв	–	–	–	0,119	–	–	–	0,007	0,002
1 хв 15 с	–	–	–	–	–	–	0,002	–	–
1 хв 30 с	–	0,004	0,004	–	–	–	–	0,007	–
1 хв 45 с	–	0,004	–	0,136	–	–	0,007	–	0,002
2 хв	0,006	0,004	0,009	–	0,140	0,116	–	–	0,003
2 хв 15 с	0,005	–	–	0,144	0,143	–	0,004	0,007	–
2 хв 30 с	0,006	0,004	0,006	0,145	0,146	0,129	0,003	–	0,003
2 хв 45 с	–	–	–	–	–	–	–	0,007	–
3 хв	0,004	0,004	0,006	0,145	0,146	0,140	0,004	0,007	0,004
3 хв 15 с	–	–	–	–	–	–	–	–	0,004
3 хв 30 с	0,004	0,004	0,006	0,143	0,145	0,142	0,003	–	–
3 хв 45 с	0,004	0,004	–	–	–	–	–	0,006	0,004
4 хв	–	–	0,005	0,141	0,142	0,143	0,003	–	–
4 хв 15 с	0,004	0,004	–	–	0,140	0,143	–	0,006	0,004
4 хв 30 с	0,003	0,004	0,005	0,137	0,138	0,142	0,003	0,006	–

Продовж. дод. Ф

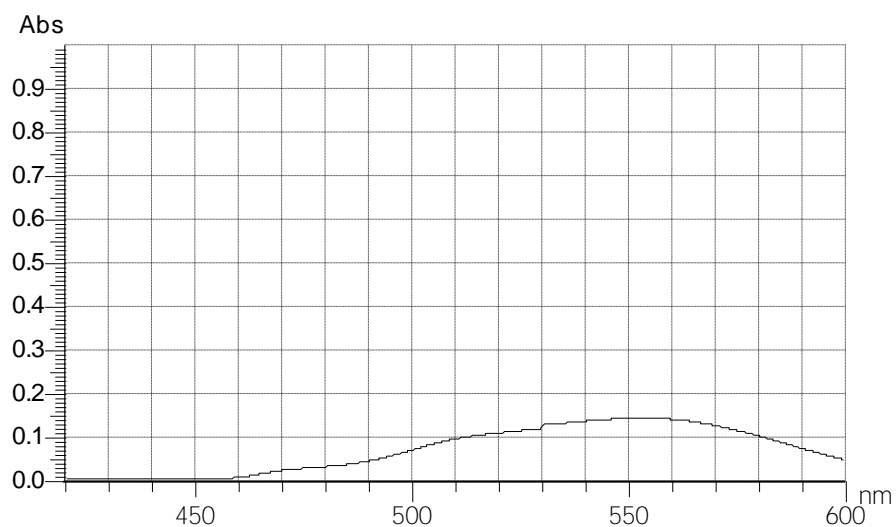


Рис. Ф.1 – Спектр комплексу 5-ГМФ (7,01 мг/л) з *p*-толуїдином і барбітуровою кислотою ($\lambda_{\max}=553,4$, $A=0,144$).

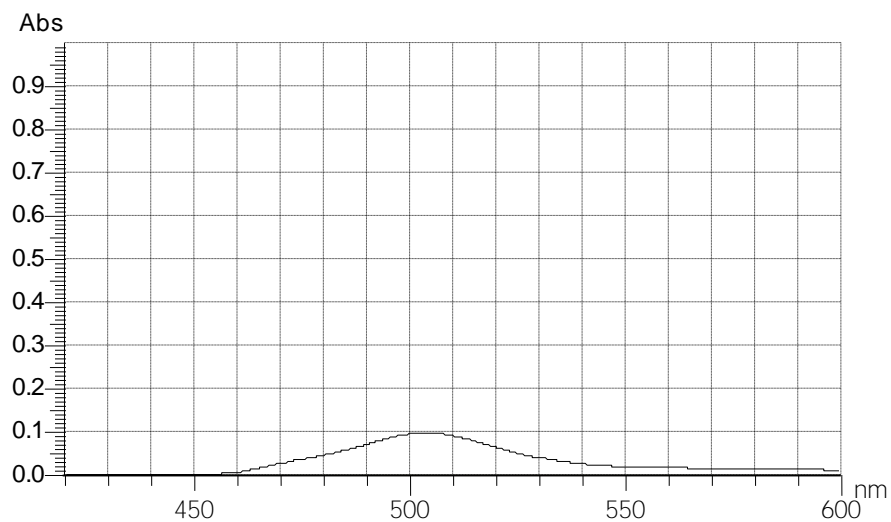


Рис. Ф.2 – Спектр комплексу 5-ГМФ, який був у ПДР (рН 6,44, глюкози моногідрату 2,5 %) з *p*-толуїдином і барбітуровою кислотою ($\lambda_{\max}=504$, $A=0,097$).

Додаток X



ID лицензии 11457692

Имя компьютера lab181

Пользователь Admin

Program version tiamo 2.3 - 98 - 1

2015-07-22 13:50:37 UTC+3

Results report

Determination

Method Cl в ЛЗ
 Method saving date 2015-07-22 10:16:07 UTC+3
 Method version 5
 Method state первоначальная
 Determination start 2015-07-22 13:46:38 UTC+3
 Determination state исходный
 Determination version 1
 Run number 18
 User (full name)
 User (short name) Admin

Sample data

ID1 010415 pH=5,73-1
 Sample size 10,0 mL

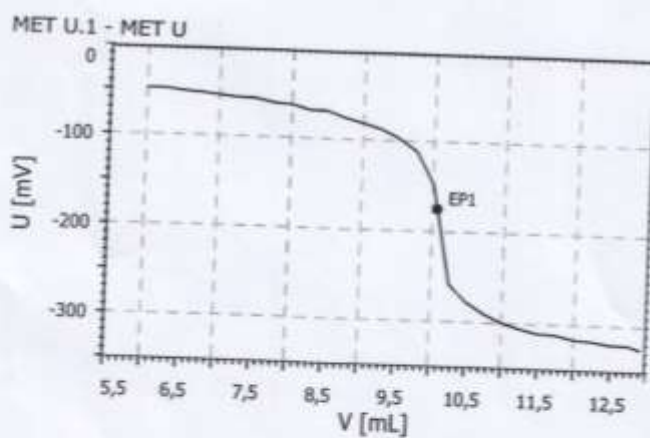
Конечные точки

MET U MET U.1

EP1 -174,5 mV 10,0629 mL

Результаты

Cl 3,547 mg/mL



Продовж. дод. X



ID ліцензії 11487692
 Ім'я комп'ютера lab181
 Пользователь Admin

Program version tiamo 2.3 - 98 - 1

2015-07-22 13:58:06 UTC+3

Results report

Determination

Method Cl в ЛЗ
 Method saving date 2015-07-22 10:16:07 UTC+3
 Method version 5
 Method state первоначальная
 Determination start 2015-07-22 13:54:18 UTC+3
 Determination state исходный
 Determination version 1
 Run number 19
 User (full name)
 User (short name) Admin

Sample data

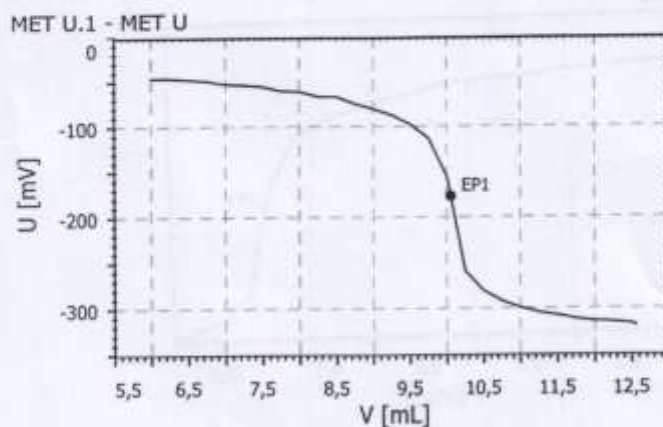
ID1 010415 pH=5,73-2
 Sample size 10,0 mL

Конечные точки

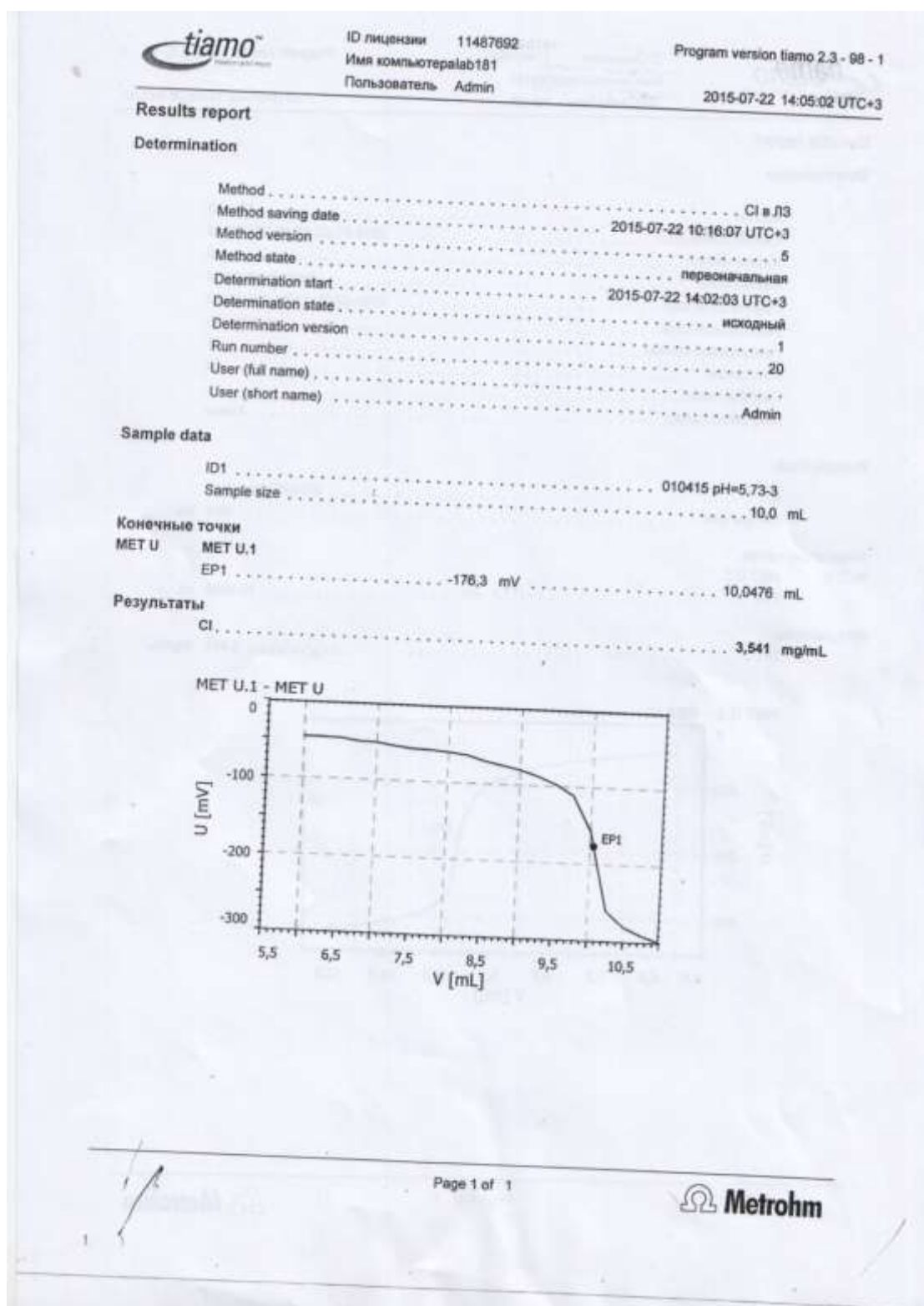
MET U MET U.1
 EP1 -177,1 mV 10,0528 mL

Результаты

Cl 3,543 mg/mL



Продовж. дод. X



Додаток Ц

ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО ФАРМАТРЕЙД

рр UA543348310-0000000200003694 в ПАТ "ІІУМЕ", м. Київ
Код банку 334831 АДПРІВ 32713212
Ідн под. №32713.113093

Україна, 82100, м. Дрогобич, вул. Слабська, 85.
т. 03244/2-40-27, 3-40-71, ф. 03244/3-99-94
E-mail: pharmatrade@mad.lviv.ua

№ 15/1
від 23.01 2020 р.

Директор
ДП «Фарматрейд»
Піріг О. Б.
«23» 01 2020 р.

Акт про консультування дочірнього підприємства «Фарматрейд» від 23 січня 2020 р.

Протягом грудня 2019 – січня 2020 р.р. доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наталія Гудзь проводила консультації підприємства за наступною тематикою:

1. Особливості стабілізації інфузійних розчинів, які вміщують натрію лактат.
 2. Визначення кількісного вмісту натрію лактату в розчинах для інфузій у технологічному процесі й готовій продукції методом вискоєфективної рідинної хроматографії, особливості валідації цієї аналітичної методики.
 3. Особливості стабілізації 0,5 % розчину левофлоксацину для інфузій: взаємозв'язок між рН і кількістю доданого стабілізатора, управління ризиками під час стабілізації.
- На підприємство було передано відповідні методики й наступні наукові публікації:

1. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438.
2. Гудзь Н. І., Піріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76
3. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P.P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2019. Vol. 76, N4. P. 635–643.
4. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. *Pharmacia*. 2019. Vol. 66, N 3. P. 121–125.

Директор з якості ДП «Фарматрейд»



Прийма Т. А.