

УДК 615.456.13.072

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.91870

## ЕЛЕМЕНТИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ СЕРІЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ РОЗЧИНІВ

© Н. І. Гудзь, А. М. Філіпська

*Мета нашої роботи полягала в розробці аналітичного забезпечення для фармацевтичної розробки лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу.*

*Методи.* У роботі використовувались наступні методи досліджень: прямий аргентометричний (визначення хлорид-іонів), комплексонометричний (визначення суми іонів кальцію та магнію), кріометричний (визначення осмоляльності та осмолярності), потенціометричний методи, ваговий, а також методи статистичної обробки даних хімічного експерименту.

*Результати.* У статті вперше в Україні наведені результати стандартизації та розробки методик для забезпечення аналітичних та технологічних досліджень фармацевтичної розробки глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу.

*Висновки.* Розроблені дві методики кількісного визначення хлоридів; методики комплексонометричного визначення суми іонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення натрію хлориду розрахунковим методом та кількісного визначення розрахунковим методом іонів магнію за умови експериментального кількісного визначення іонів кальцію. Розроблена методика визначення фактичної осмоляльності та осмолярності, встановлені критерії прийнятності для цих показників, встановлена залежність між осмоляльністю та осмолярністю. Методики швидкого кількісного визначення хлоридів дають можливість оцінити внесок стабілізатора розчину в загальний вміст хлоридів

*Ключові слова:* розчини для перитонеального діалізу, фармацевтична розробка, стандартизація, аргентометричний метод, потенціометричний метод, комплексонометричне титрування, осмолярність, осмоляльність, іони кальцію, іони магнію

### 1. Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) у даний час розглядається однією з основних проблем охорони здоров'я у зв'язку з щорічним зростанням кількості пацієнтів з цією хворобою, включаючи пацієнтів IV–V стадій, які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ). За оцінками експертів Організації Об'єднаних Націй, здійснених у 2011 р., хвороба нирок є найважливішим неінфекційним захворюванням сучасності [1, 2]. Поширеність ХХН продовжує зростати в цілому світі. Відповідно зростає число діалізної популяції пацієнтів з IV–V стадіями ХХН. У 2010 році у всьому світі поширеність діалізної терапії становила 284 осіб на мільйон населення, в той час як у 2013 р. вже 355 [2, 3]. В Україні станом на 01.01.2015 р. зареєстровано близько 500 тис. осіб, хворих на ХХН (I–V стадій) [1]. Спостерігається зростання поширеності перитонеального діалізу (ПД) в Україні. Кількість пацієнтів, які лікуються цим методом зросла від 552 пацієнтів у 2009 р. до 966 в 2013 р. [4]. У зв'язку з наявністю на фармацевтичному ринку України розчинів для ПД переважно закордонного виробництва, актуальними є опрацювання методології фармацевтичної розробки розчинів для ПД та її аналітичного забезпечення, включаючи стандартизацію технологічного процесу лабораторних серій [5].

### 2. Постановка проблеми в загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Вивчення асортименту зареєстрованих розчинів для ПД показало, що розчини для ПД українського виробництва займають незначну частину серед

зареєстрованих розчинів для ПД в Україні. Для запровадження вітчизняних розчинів необхідна методологія їх фармацевтичної розробки.

### 3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

У світі проводяться дослідження з опрацювання методик з виявлення та визначення кількісного вмісту продуктів деградації глюкози (ПДГ) в розчинах для ПД, їх хімічних взаємоперетворень, впливу ПДГ на цитотоксичність розчинів для ПД, біохімічні маркери перитонеальної мембрани, вивчаються умови впливу технологічних чинників та складу (концентрація глюкози, рН розчину, виду стерилізації) на формування ПДГ. Також проводяться дослідження щодо впливу температури зберігання на формування та взаємоперетворення ПДГ у розчинах для ПД [6–8].

### 4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми

У відкритому доступі відсутні публікації з розробки складу та технологічного процесу лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для ПД, що є основою для трансферу технології з розробки у виробництво, управління ризиками та розширення знань щодо функціональних характеристик розчинів [9, 10]. Також у публікаціях не висвітлюються такі аспекти фармацевтичної розробки перитонеальних діалізних розчинів як підбір стабілізаторів; вплив стабілізаторів на рН розчину, кількісний вміст ПДГ, хлоридів; опрацювання альтернативних швидких методик визначення компонентів, розрахунок критеріїв прийнятності для осмолярності.

### 5. Формулювання цілей (задач) статті

Задачами дослідження було:

– розробка швидких методик кількісного визначення хлоридів, суми іонів кальцію та магнію, натрію хлориду, визначення осмоляльності та осмолярності;

– встановлення взаємозв'язку між кількістю доданого стабілізатора та вмістом хлоридів при різних значеннях рН розчинів до стерилізації за допомогою розроблених методик кількісного визначення хлоридів;

– розрахунок критеріїв прийнятності для показника «Осмолярність» та експериментальне підтвер-

дження того, що виміряні значення осмоляльності досліджуваних розчинів знаходяться в межах розрахованих критеріїв прийнятності.

### 6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Об'єктом досліджень є розчини для ПД з вмістом лактат-іонів 35 і 40 ммоль/л та глюкози моногідрату 1,5 %, 2,5 і 4,25 %. Склад досліджуваних розчинів наведений у табл. 1. Стерилізація проводилася за температури 121°C протягом 15 хв.

Таблиця 1

Склад досліджуваних розчинів для ПД

| Номер лабораторної серії | Концентрація іонів, ммоль/л |                  |                  |                 |  | Концентрація глюкози моногідрату, г/л |
|--------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------|--|---------------------------------------|
|                          | Na <sup>+</sup>             | Ca <sup>2+</sup> | Mg <sup>2+</sup> | Cl <sup>-</sup> | CH <sub>3</sub> CH(OH)COO <sup>-</sup> |                                       |
| 10413                    | 132                         | 1,25             | 0,25             | 95              | 40                                     | 15,0                                  |
| 20413                    | 132                         | 1,25             | 0,25             | 95              | 40                                     | 42,5                                  |
| 30513                    | 132                         | 1,25             | 0,25             | 95              | 40                                     | 15,0                                  |
| 40513                    | 132                         | 1,25             | 0,25             | 95              | 40                                     | 42,5                                  |
| 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                                  |

У роботі використовувались наступні методи досліджень: аргентометричний (визначення хлорид-іонів), комплексонометричний (визначення суми іонів кальцію та магнію), кріометричний (визначення осмоляльності), потенціометричний методи, ваговий, а також методи статистичної обробки даних.

Прилади, використані у дослідженнях: титратор автоматичний «907 Titrand» («Metrohm», Швейцарія), рН-метри «рН-150 М» (Білорусія) та «Sartorius AG» (Німеччина), 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).

Особливостями фармацевтичної розробки розчинів для ПД є встановлення закономірностей впливу конкретного технологічного обладнання, особливо для забезпечення стерилізуючої фільтрації та автоклавів, режимів термічної стерилізації на вміст ПДГ, бактеріальних ендотоксинів та стерильність, підбору об'єму стабілізатора для забезпечення оптимального значення рН, взаємозв'язку стабілізатора з вмістом хлоридів тощо [11]. Для вибору оптимальних умов виробництва лабораторних, дослідно-промислових та промислових серій необхідні методики швидкого визначення показників якості розчинів для ПД: вміст основних ПДГ (5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ), 3,4-дидеоксиглюкозону-3-ен (3,4-ДГЕ), хлорид-іонів, йонів натрію, кальцію, магнію, осмоляльності (осмолярності).

Монографія на розчини для ПД відсутня у Державній Фармакопеї України (ДФУ), проте наявна у Європейській та Британській фармакопеях [12].

Одним з етапів розробки складу та лабораторної технології розчинів для ПД є вивчення впливу рН та режиму стерилізації в конкретному автоклаві на вміст ПДГ в конкретному розчині. Вплив рН вивчається у взаємозв'язку з підбором кількості відповідного стабілізатора та зміною рН розчину після стерилізації з наступною оцінкою деградації глюкози. Швидким методом оцінки деградації глюкози є прямий спектрофотометричний метод без додавання жодного реактиву (розчин порівняння вода очищена) на відміну від методу Вінклера, який пропонується монографією на розчини для ПД Європейської Фармакопеї [12]. Аналітичними довжинами хвиль прямого спектрофотометричного методу є 228–230 і 273–286 нм, оскільки максимум поглинання 3,4-ДГЕ знаходиться в діапазоні 228–230 нм, а максимум поглинання 5-ГМФ знаходиться в діапазоні 228–230 нм і 278–286 нм [6, 16]. Деяко ширший діапазон 273–286 нм був обраний, так як в наших дослідженнях при певних значеннях рН розчинів спостерігався зсув максимуму вліво. Цей метод дає можливість швидко оцінювати вплив стабілізаторів і технологічних чинників на розклад глюкози в розчинах для ПД за значеннями оптичних густин в зазначених діапазонах хвиль, структурою спектру [11, 13–16]. ПДГ розглядаються цитотоксичними для перитонеальної мембрани, зменшують час її функціонування. Kjellstrand P. та співавт. (2004) вважають, що маркером біонесумісності мож-

на вважати не тільки пригнічення росту клітин під впливом ПДГ, а й скоректовану величину оптичної густини при 228 нм, оскільки дослідження з пригнічення росту клітин вимагають наявності спеціальної біологічної лабораторії. Вони провели численні експериментальні дослідження зі встановлення залежності ступеня пригнічення росту фібробластів L-929 від скоректованої оптичної густини розчинів для ПД за довжини хвилі 228 нм ( $A_{228\text{кор}} = [A_{228} - A_{(284/5,7)}] - 0,3$ ). Під скоректованою оптичною густиною автори мають на увазі зменшення оптичної густини при 228 нм на величину 0,3, яка зумовлена поглинанням натрію лактату в кількості 40 ммоль/л, та величину оптичної густини при 284 нм, поділений на 5,7, яка зумовлена поглинанням 5-ГМФ при 228 нм [6]. Наші експериментальні дослідження підтверджують, що величина 0,3 – це величина оптичної густини лактатвмісних розчинів для ПД до стерилізації при 228 нм [11, 13–16]. Дослідження з розробки швидких методик виявлення та визначення ПДГ описані в публікаціях [11, 13–16] зі списку літератури.

Хлорид-іони, які є складовою частиною натрію хлориду, становлять біля 97 % від загальної кількості хлоридів у розчинах: натрію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду (92:95·100 % ~97 %). Після кількісного визначення хлорид-іонів та суми магнію та кальцію можна розрахувати кількісний вміст основного компоненту розчинів для ПД – натрію хлориду. Європейська фармакопея для кількісного визначення хлорид-іонів у розчинах для ПД пропонує метод Фольгарда, який передбачає використання двох титрованих розчинів і розчинника дибутилфталату [12]. У результаті проведених аналітичних та технологічних досліджень для рутинного контролю та наступної валідації нами запропоновано дві методики прямого аргентометричного методу для швидкого кількісного визначення хлоридів у розчинах для ПД та встановлення закономірностей між доданим об'ємом хлористоводневої кислоти та зміною вмісту хлоридів:

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.

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 15–25 % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точка кінця титрування розраховується програмним забезпеченням потенціометра.

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

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

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 1000}{10 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 10,$$

де  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;  $K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату; 10 – об'єм випробовуваного розчину для титрування, мл.

При порівнянні результатів досліджень визначення кількісного вмісту хлоридів різними методиками до і після стерилізації, **однією методикою** до і після стерилізації використовувалися наступні величини та критерії їх прийнятності:

$\Delta_1$  – різниця між експериментально визначеним вмістом хлоридів при скоректованому значенні рН і вихідному значенні рН (6,4–6,6) за однакових умов виконання методики (одна методика, розчини до стерилізації, розчини після стерилізації).

$\Delta_2$  – різниця між величиною  $\Delta_1$  і теоретично розрахованим збільшенням ( $\Delta_{\text{теор}}$ ) хлоридів або навпаки між  $\Delta_{\text{теор}}$  і  $\Delta_1$ .

Величина  $\Delta_2$  має два критерії прийнятності:

1) величина  $\Delta_2$  не повинна перевищувати критерій незначущості  $\Delta_2 \leq 0,51$  % ( $\Delta_{\text{сп}} \leq 0,32 \cdot \Delta_{\text{ас}} \leq 0,32 \cdot 1,6 \leq 0,51$  %);

2) у випадку перевищення критерія незначущості, величина  $\Delta_2$  не повинна перевищувати повну невизначеність аналізу  $\Delta_{\text{ас}}$  ( $\Delta_2 \leq \Delta_{\text{ас}} \leq 1,6$  %) [17].

$\Delta_3$  – різниця між кількісним вмістом хлорид-іонів, визначених до стерилізації і після стерилізації одним методом, яка не повинна перевищувати критерій незначущості  $\Delta_3 \leq 0,32 \cdot \Delta_{\text{ас}} \leq 0,32 \cdot 1,6 \leq 0,51$  %.

$\Delta_4$  – різниця між кількісним вмістом хлорид-іонів, визначених до стерилізації (або після стерилізації) різними методами, яка не повинна перевищувати критерій незначущості  $\Delta_4 \leq 0,32 \cdot \Delta_{\text{ас}} \leq 0,32 \cdot 1,6 \leq 0,51$  %.

Коли  $\Delta_4 \leq 0,51$  % або  $\Delta_3 \leq 0,51$  %, це означає, що відмінність між результатами титрування одного зразку до стерилізації (або після стерилізації) різними методами або одного зразку до і після стерилізації одним і тим же методом є незначуща.

Дослідження з визначення кількісного вмісту хлоридів були проведені, щоб експериментально підтвердити відсутність впливу тарозакупорювальних засобів на вміст хлоридів, а також перевірити як працюють методики після стерилізації з огляду на те, що рН розчинів змінюється та утворюються ПДГ. Результати аналітичних досліджень визначення кількісного вмісту хлоридів у лабораторних серіях наведені у табл. 2–6.

При визначенні хлоридів прямим потенціометричним методом було встановлено, що:

1. відмінність між результатами титрування однієї ж і тієї ж проби різними методиками є незначущою ( $\Delta_4 \leq 0,51$  %) (див. табл. 4 і 6);

2. у частині серій величина  $\Delta_2$  (різниця між  $\Delta_1$  і теоретично розрахованим збільшенням хлоридів) є незначущою, тобто менша за 0,51 %.

3. в іншій частині серій ця різниця є статистично значущою, проте не перевищує повної невизначеності аналізу ( $\Delta_{\text{ас}} \leq 1,6$  %);

4. у всіх серіях величина  $\Delta_3$  є незначущою, що свідчить про те, що кількісний вміст хлоридів не змінюється після стерилізації (табл. 4–6).

Таблиця 2

Взаємозв'язок між рН розчину до стерилізації, об'ємом доданого 1М розчину хлористоводневої кислоти та кількісним вмістом хлоридів в розчинах для ПД з вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і 4,25 (серії 10413 і 20413, номінальний вміст хлоридів 95 ммоль/л (100 %))

| Серія 10413                |   |                              |  | Серія 20413                |   |                              |  |
|----------------------------|---|------------------------------|--|----------------------------|---|------------------------------|--|
| рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл | $\Delta_{\text{теор}}^2$ , % | Кількісний вміст хлоридів, %   | рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину | $\Delta_{\text{теор}}^2$ , % | Кількісний вміст хлоридів, %   |
|                            |   |                              | після стерилізації   |                            |   |                              | після стерилізації   |
|                            |   |                              | метод Мора   |                            |   |                              | метод Мора   |
| 5,23/5,23                  | 1,55  | 1,63                         | 102,54 %<br>$\Delta_1=102,54-100,23=2,31$ %<br>$0,51 \leq \Delta_2=2,31-1,63=$<br>$=0,68$ % $\leq 1,6$ % | 5,24/5,24                  | 1,65  | 1,74                         | н/пр <sup>1</sup>  |
| 5,42/5,44                  | 1,0   | 1,11                         | 101,77 %<br>$101,77-100,23=1,54$ %<br>$1,54-1,11=0,43 \leq 0,51$ %                                       | 5,42/5,30                  | 1,05  | 1,11                         | 98,53 %<br>$98,53-97,89=0,64$ %<br>$1,11-0,64=$<br>$=0,47 \leq 0,51$ % |
| 5,70/5,73                  | 0,45  | 0,47                         | 101,28 %<br>$\Delta_1=101,28-100,23=1,05$ %<br>$0,51 \leq \Delta_2=1,05-0,47=$<br>$=0,58 \leq 1,6$ %     | 5,73/5,43                  | 0,48  | 0,51                         | 98,32 %<br>$98,32-97,89=0,43$ %<br>$0,51-0,43=0,08 \leq 0,51$ %        |
| 6,21/6,20                  | 0,13  | 0,14                         | 100,69 %<br>$\Delta_1=100,69-100,23=0,46$ %<br>$\Delta_2=0,46-0,14=0,32 \leq 0,51$ %                     | 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 %  |

Примітка: <sup>1</sup> – н/пр – аналітичні дослідження не проводилися; <sup>2</sup> –  $\Delta_{\text{теор}}$  – теоретично розраховане збільшення вмісту хлоридів у % у розчинах у порівнянні з розчином з рН 6,5 до стерилізації;

Таблиця 3

Взаємозв'язок між рН розчину до стерилізації, об'ємом доданого 1М розчину хлористоводневої кислоти та кількісним вмістом хлоридів в розчинах для ПД з вмістом глюкози моногідрату 1,5 % і 4,25 (серії 30513, 40513, номінальний вміст хлоридів 95 ммоль/л (100 %))

| Серія 30513                |   |                          |   | Серія 40513                |   |                          |  |
|----------------------------|---|--------------------------|---|----------------------------|---|--------------------------|--|
| рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл | $\Delta_{\text{теор}}^1$ | Кількісний вміст хлоридів, %  | рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину | $\Delta_{\text{теор}}^1$ | Кількісний вміст хлоридів, %   |
|                            |   |                          | після стерилізації  |                            |   |                          | після стерилізації   |
|                            |   |                          | метод Мора  |                            |   |                          | метод Мора   |
| 5,20/5,17                  | 1,85  | 1,95                     | 102,33 %<br>$\Delta_1=102,33-100,5=1,88$ %<br>$\Delta_2=1,95-1,88=0,07 \leq 0,51$ %           | 5,20/5,15                  | 1,85  | 1,95                     | 100,87 %<br>$\Delta_1=100,87-98,74=$<br>$=2,13$ %<br>$\Delta_2=2,13-$<br>$1,95=0,18 \leq 0,51$ %           |
| 5,40/5,35                  | 1,1   | 1,16                     | 101,82 %<br>$\Delta_1=101,82-100,50=1,32$ %<br>$\Delta_2=1,32-1,16=0,16 \leq 0,51$ %          | 5,43/5,25                  | 1,1   | 1,16                     | 100,34 %<br>$\Delta_1=100,34-98,74=$<br>$=1,6$ %<br>$\Delta_2=1,6-1,16=$<br>$=0,44 \leq 0,51$ %            |
| 5,72/5,50                  | 0,45  | 0,47                     | 101,55 %<br>$\Delta_1=101,55-100,50=1,05$ %<br>$0,51 \leq \Delta_2=1,05-0,47=0,58 \leq 1,6$ % | 5,68/5,31                  | 0,56  | 0,59                     | 100,07 %<br>$\Delta_1=100,07-98,74=$<br>$=1,33$ %<br>$0,51 \leq \Delta_2=1,33-0,59=$<br>$=0,74 \leq 1,6$ % |
| 6,21/5,57                  | 0,15  | 0,16                     | 100,86 %<br>$\Delta_1=100,86-100,50=0,36$ %<br>$\Delta_2=0,36-0,16=0,20 \leq 0,51$ %          | 6,20/5,36                  | 0,15  | 0,16                     | 99,27 %<br>$\Delta_1=99,27-98,74=$<br>$=0,53$ %<br>$\Delta_2=0,53-$<br>$0,16=0,37 \leq 0,51$ %             |
| 6,64/5,63                  | 0   | 0                        | 100,50 %  | 6,64/5,31                  | 0   | 0                        | 98,74 %  |

Примітка: <sup>1</sup> –  $\Delta_{\text{теор}}$  – теоретично розраховане збільшення вмісту хлоридів у % у розчинах у порівнянні з розчином з рН 6,64 до стерилізації

Таблиця 4

Взаємозв'язок між рН розчину до стерилізації, об'ємом доданого 1М розчину хлористоводневої кислоти та кількісним вмістом хлоридів в розчинах для ПД з вмістом глюкози моногідрату 1,5 % (серія 10415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л (100 %))

| рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл | $^1\Delta_{\text{теор}}$ , % | Кількісний вміст хлоридів, ммоль/л   |                             |                        |   |                             |                        |
|----------------------------|---|------------------------------|--|-----------------------------|------------------------|---|-----------------------------|------------------------|
|                            |   |                              | до стерилізації  |                             |                        | після стерилізації  |                             |                        |
|                            |   |                              | метод Мора   | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51$ % | метод Мора  | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51$ % |
| 5,20/5,15                  | 1,6   | 1,6                          | 100,98   | 100,83                      | 0,15                   | 100,73  | 101,08                      | 0,35                   |
|                            |   |                              | $\Delta_3 = 100,98 - 100,73 = 0,25 \% \leq 0,51 \%;$<br>$\Delta_3 = 101,08 - 100,83 = 0,25 \% \leq 0,51 \%$  |                             |                        |   |                             |                        |
|                            |   |                              | $\Delta_1 = 100,98 - 98,89 = 2,09 \%$<br>$\Delta_2 = 2,09 - 1,6 = 0,49 \leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 100,83 - 99,22 = 1,61 \%$<br>$\Delta_2 = 1,61 - 1,6 = 0,01 \leq 0,51 \%$ |                             |                        | $\Delta_1 = 100,73 - 99,09 = 1,64 \%$<br>$\Delta_2 = 1,64 - 1,6 = 0,04 \leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 101,08 - 99,58 = 1,5 \%$<br>$\Delta_2 = 1,6 - 1,5 = 0,1 \leq 0,51 \%$     |                             |                        |
| 5,44/5,49                  | 1,0   | 1,0                          | –  | –                           | –                      | –   | 100,39                      | –                      |
|                            |   |                              | $\Delta_1 = 100,39 - 99,58 = 0,81 \%$<br>$\Delta_2 = 1,0 - 0,81 = 0,19 \leq 0,51 \%$   |                             |                        |   |                             |                        |
| 5,73/5,67                  | 0,48  | 0,48                         | –  | 99,99                       | –                      | 99,72   | 100,02                      | 0,3                    |
|                            |   |                              | $\Delta_3 = 100,02 - 99,99 = 0,03 \% \leq 0,51 \%$   |                             |                        |   |                             |                        |
|                            |   |                              | $\Delta_1 = 99,99 - 99,22 = 0,77 \%$<br>$\Delta_2 = 0,77 - 0,48 = 0,29 \leq 0,51 \%$   |                             |                        | $\Delta_1 = 99,72 - 99,09 = 0,63 \%$<br>$\Delta_2 = 0,63 - 0,48 = 0,15 \leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 100,02 - 99,58 = 0,44 \%$<br>$\Delta_2 = 0,48 - 0,44 = 0,04 \leq 0,51 \%$ |                             |                        |
| 6,44/6,27                  | 0   | 0                            | 98,89  | 99,22                       | 0,33                   | 99,09   | 99,58                       | 0,49                   |
|                            |   |                              | $\Delta_3 = 99,09 - 98,89 = 0,20 \% \leq 0,51 \%;$<br>$\Delta_3 = 99,58 - 99,22 = 0,36 \% \leq 0,51 \%$  |                             |                        |   |                             |                        |

Примітка:  $^1\Delta_{\text{теор}}$  – теоретично розраховане збільшення вмісту хлоридів у % у розчинах у порівнянні з розчином з рН 6,44 до стерилізації

Таблиця 5

Взаємозв'язок між рН розчину до стерилізації, об'ємом доданого розчину та кількісним вмістом хлоридів в розчинах для ПД з вмістом глюкози моногідрату 2,5 % (серія 20415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л (100 %))

| рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл | Кількісний вміст хлоридів, ммоль/л  |                             |                        |                    |                             |                        |
|----------------------------|---|---|-----------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------|
|                            |   | до стерилізації   |                             |                        | після стерилізації |                             |                        |
|                            |   | метод Мора  | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51$ % | метод Мора         | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51$ % |
| 5,21/5,21                  | 1,6   | 100,64  | –                           | –                      | 100,54             | –                           | –                      |
|                            |   | $\Delta_3 = 100,64 - 100,54 = 0,1 \% \leq 0,51 \%;$<br>$\Delta_1 = 100,64 - 98,99 = 1,65 \%;$<br>$\Delta_2 = 1,65 - 1,6 = 0,05 \% \leq 0,51 \%$ |                             |                        |                    |                             |                        |
| 5,42/5,39                  | 1,0   | 100,29  | –                           | –                      | 99,79              | 99,52                       | 0,27                   |
|                            |   | $\Delta_3 = 100,29 - 99,79 = 0,5 \% \leq 0,51 \%;$<br>$\Delta_1 = 100,29 - 98,99 = 1,30 \%;$<br>$\Delta_2 = 1,30 - 1,0 = 0,30 \% \leq 0,51 \%$  |                             |                        |                    |                             |                        |
| 5,72/5,57                  | 0,49  | 99,59   | –                           | –                      | 99,49              | 100,00                      | 0,51                   |
|                            |   | $\Delta_3 = 99,59 - 99,49 = 0,1 \% \leq 0,51 \%;$<br>$\Delta_1 = 99,59 - 98,99 = 0,60 \%;$<br>$\Delta_2 = 0,60 - 0,49 = 0,11 \% \leq 0,51 \%$   |                             |                        |                    |                             |                        |
| 6,05/5,65                  | 0,2   | 99,29   | –                           | –                      | 99,19              | –                           | –                      |
|                            |   | $\Delta_3 = 99,29 - 99,19 = 0,1 \% \leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 99,29 - 98,99 = 0,30 \%;$<br>$\Delta_2 = 0,30 - 0,20 = 0,2 \% \leq 0,51 \%$     |                             |                        |                    |                             |                        |
| 6,44/5,72                  | 0   | 98,99   | –                           | –                      | 99,24              | –                           | –                      |
|                            |   | $\Delta_3 = 99,24 - 98,99 = 0,25 \% \leq 0,51 \%$   |                             |                        |                    |                             |                        |

Таблиця 6

Взаємозв'язок між рН розчину до стерилізації, об'ємом доданого розчину та кількісним вмістом хлоридів в розчинах для ПД з вмістом глюкози моногідрату 4,25 % (серія 30415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л (100 %))

| рН до і після стерилізації | Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл | $\Delta_{\text{теор}}, \%$ | Кількісний вміст хлоридів, ммоль/л   |                             |                         |  |                             |                         |
|----------------------------|---|----------------------------|--|-----------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|-------------------------|
|                            |   |                            | до стерилізації  |                             |                         | після стерилізації   |                             |                         |
|                            |   |                            | метод Мора   | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51 \%$ | метод Мора   | потенціометричне титрування | $\Delta_4 \leq 0,51 \%$ |
| 5,20/5,17                  | 1,6   | 1,6                        | 98,79  | 99,16                       | 0,37                    | 98,89  | 99,15                       | 0,26                    |
|                            |   |                            | $\Delta_3 = 98,89 - 98,79 = 0,1 \%$ $\leq 0,51 \%$ ; $\Delta_3 = 99,16 - 99,15 = 0,01 \%$ $\leq 0,51 \%$   |                             |                         |  |                             |                         |
|                            |   |                            | $\Delta_1 = 98,79 - 97,10 = 1,69 \%$<br>$\Delta_2 = 1,69 - 1,6 = 0,09 \%$ $\leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 99,16 - 97,39 = 1,77 \%$<br>$\Delta_2 = 1,77 - 1,6 = 0,17 \%$ $\leq 0,51 \%$                               |                             |                         | $\Delta_1 = 98,89 - 97,20 = 1,69 \%$<br>$\Delta_2 = 1,69 - 1,6 = 0,09 \%$ $\leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 99,15 - 97,55 = 1,60 \%$<br>$\Delta_2 = 1,60 - 1,60 = 0 \%$ $\leq 0,51 \%$     |                             |                         |
| 5,41/5,47                  | 1,0   | 1,0                        | –  | –                           | –                       | –  | 98,54                       | –                       |
|                            |   |                            | $\Delta_1 = 98,54 - 97,55 = 0,99 \%$<br>$\Delta_2 = 1,0 - 0,99 = 0,01 \%$ $\leq 0,51 \%$   |                             |                         |  |                             |                         |
| 5,73/5,67                  | 0,49  | 0,49                       | 98,20  | 98,48                       | 0,28                    | 97,80  | 98,31                       | 0,51                    |
|                            |   |                            | $\Delta_3 = 98,20 - 97,80 = 0,40 \%$ $\leq 0,51 \%$ ;  |                             |                         | $\Delta_3 = 98,48 - 98,31 = 0,17 \%$ $\leq 0,51 \%$  |                             |                         |
|                            |   |                            | $\Delta_1 = 98,20 - 97,10 = 1,10 \%$ $\leq 0,51 \%$<br>$\Delta_2 = 1,10 - 0,49 = 0,61 \%$ $\leq 1,6 \%$<br>$\Delta_1 = 98,48 - 97,39 = 1,09 \%$ $\leq 0,51 \%$<br>$\Delta_2 = 1,09 - 0,49 = 0,60 \%$ $\leq 1,6 \%$ |                             |                         | $\Delta_1 = 97,80 - 97,20 = 0,60 \%$<br>$\Delta_2 = 0,60 - 0,49 = 0,11 \%$ $\leq 0,51 \%$<br>$\Delta_1 = 98,31 - 97,55 = 0,76 \%$<br>$\Delta_2 = 0,76 - 0,49 = 0,27 \%$ $\leq 0,51 \%$ |                             |                         |
| 6,48/6,15                  | 0   | 0                          | 97,10  | 97,39                       | 0,29                    | 97,20  | 97,55                       | 0,35                    |
|                            |   |                            | $\Delta_3 = 97,20 - 97,10 = 0,10 \%$ $\leq 0,51 \%$ ; $\Delta_3 = 97,55 - 97,39 = 0,16 \%$ $\leq 0,51 \%$  |                             |                         |  |                             |                         |

Розроблені методики аргентометричного визначення хлорид-іонів дають можливість оцінити кількісний вміст хлоридів в лабораторних серіях з різним значенням рН, а також зростання вмісту хлоридів, зумовлене додаванням стабілізатора (1 М розчину хлористоводневої кислоти) для забезпечення оптимального значення рН розчинів до стерилізації.

Наступним етапом наших досліджень була розробка методик швидкого визначення суми іонів кальцію та магнію. Визначення суми цих іонів дає, по-перше, можливість розрахувати вміст основного компоненту натрію хлориду; по-друге, після кількісного визначення йонів кальцію методом атомно-емісійної або атомно-абсорбційної спектроскопії можна розрахувати вміст іонів магнію або навпаки. Сума іонів кальцію та магнію визначається за допомогою титрування проби розчину 0,02 М або 0,05 М динатрію едетатом у присутності еріохром чорного. У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю та валідації запропоновані дві методики кількісного визначення суми іонів кальцію та магнію у наступній редакції:

1. 200 мл препарату поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл, додають 40 мл аміачного буферного розчину (рН=10), 100 мг індикаторної суміші протравного чорного і титрують 0,05 М розчином динатрію едетату до синього забарвлення.

Паралельно проводиться контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, які витрачені на титрування проби і контрольного досліді, повинна знаходитися в межах від 5,7 до 6,3 мл при вмісті іонів кальцію і магнію в розчині (1,25 ммоль/л  $\pm 5 \%$ ) і (0,25 ммоль/л  $\pm 5 \%$ ), відповідно.

2. 100 мл препарату поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл, додають 20 мл аміачного буферного розчину (рН=10), 50 мг індикаторної суміші протравного чорного і титрують 0,02 М розчином динатрію едетату до синього забарвлення.

Паралельно проводиться контрольний дослід. Різниця об'ємів титрованого розчину, які витрачені на титрування проби і контрольного досліді, повинна знаходитися в межах від 7,13 до 7,88 мл титранту при вмісті іонів кальцію і магнію в розчині для ПД (1,25 ммоль/л  $\pm 5 \%$ ) і (0,25 ммоль/л  $\pm 5 \%$ ), відповідно. Результати комплексонометричного титрування представлені у табл. 7.

Таблиця 7

Результати кількісного визначення суми іонів кальцію та магнію й натрію хлориду

| Номер лабораторної серії, рН до стерилізації | Об'єм розчину динатрію едетату, мл |                     | Вміст натрію хлориду/ номінальний вміст, ммоль/л |
|--|------------------------------------|---------------------|--|
|  | 0,05 М                             | 0,02 М              |  |
| 30513, рН=5,20                               | 6,16 ( $K_n=1,011$ )               | –                   | 93,96/92   |
| 20415, рН=5,72                               | –                                  | 7,6 ( $K_n=0,993$ ) | 96,47/97   |
| 20415, рН=6,44                               | –                                  | 7,6 ( $K_n=0,993$ ) | 96,17/97   |

У випадку використання першої методики визначення суми кальцію та магнію вміст натрію хлориду ( $X_1$ ), в ммоль в 1 л розчину для ПД, розраховують за наступною формулою:

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

де  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробуваного розчину за методиками визначення кількісного вмісту хлоридів, мл;  $V_2$  – об'єм 0,05 М розчину динатрію едетату, витраченого на титрування розчину для ПД за першою методикою визначення кількісного вмісту суми іонів 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 розчину для ПД для титрування за методикою кількісного визначення суми іонів кальцію та магнію, мл.

У випадку використання другої методики визначення суми кальцію та магнію вміст натрію хлориду ( $X_1$ ), в ммоль в 1 л розчину для ПД, розраховують за наступною формулою:

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

де  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування досліджуваного розчину 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 іонів 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 розчину для ПД для титрування за методикою кількісного визначення суми іонів кальцію та магнію, мл.

Потенціометричне визначення рН проводили за ДФУ. Значення рН досліджуваних розчинів при температурі випробувань в інтервалі від 20 °С до 25 °С до стерилізації та після стерилізації в різних часових проміжках протягом зберігання представлені в табл. 2–6. Зміна рН після стерилізації свідчить про деградацію глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот. Характеристика лабораторних серій за зміною показника рН наведена в публікаціях автора зі списку літератури [1, 13, 15].

Відносну густину розчинів визначали згідно з методикою ДФУ (2.2.5) за допомогою пікнометра [17]. Результати визначення густини досліджуваних розчинів представлені в табл. 8.

Показник «Осмоляльність» («Осмолярність») розглядається як показник якості і безпеки, пов'язаний з концентрацією розчинених речовин в розчині. Національна частина монографії 2.2.35 ДФУ («Осмоляль-

ність») рекомендує вказувати значення осмоляльності на етикетках інфузійних розчинів й не рекомендує проводити теоретичний розрахунок осмоляльності для розчинів речовин з великою молекулярною вагою і високонцентрованих розчинів. У таких випадках необхідно вимірювати осмоляльність експериментальним шляхом за зниженням температури розчину (криометричний метод) або зниженням тиску пари над розчином. Монографія ДФУ 2.2.35 не дає розподілу препаратів за ступенем «концентрованості» [17]. Крім цього, у Настанові з якості для лікарських засобів для парентерального застосування вказано, якщо на етикетці лікарського препарату зазначена його тонічність, то слід проводити відповідний контроль осмолярності. Щоб обґрунтувати проведення цього випробування в процесі виробництва, проведення вибіркового (періодичного) випробувань серій або визначення цього показника шляхом розрахунку, може бути достатньо даних, отриманих у ході розробки лікарського засобу та при валідації [18]. Тому нашим завданням було встановити критерії прийнятності для показника «фактична осмолярність», підтвердити експериментально на різних лабораторних серіях, що показник фактична осмолярність знаходиться у розрахованих межах.

Ми розробили методику визначення фактичної осмолярності розчинів через експериментальне визначення осмоляльності та густини розчинів та встановили критерії прийнятності для показника «Осмолярність». Нашим завданням було визначити фактичне номінальне значення осмолярності розчинів для ПД. Відповідно до ДФУ наближений розрахунок осмоляльності ( $\xi_m$ ) здійснюється за формулою:

$$\xi_m = \nu \times m \times \Phi,$$

де  $\nu$  – сумарне число іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини в результаті дисоціації;  $m$  – молярність розчину;  $\Phi$  – молярний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами протилежного знака у розчині й залежить від величини  $m$ . У міру ускладнення складу розчину ускладнюється і визначення величини  $\Phi$  [17].

Залежність ізотонічного коефіцієнту  $i$  від  $\nu$  та  $\Phi$  визначається за формулою:  $i = \nu \times \Phi$ . Оскільки значення  $i$  є відомим для сильних бінарних та тринарних електролітів і становить відповідно 1,86 та 2,5 [19], одержуємо формулу для розрахунку осмолярності ( $\xi$ ):

$$\xi = m_1 \times i,$$

де  $m_1$  – молярність розчину.

Для встановлення номінального значення фактичної осмолярності ( $\xi$ ), в міліосмоль/л, досліджуваних розчинів нами запропонована наступна формула:

$$\xi = [m_{NaCl} \times 1,86] + [(m_{CaCl_2} + m_{MgCl_2}) \times 2,5] + [m_{CH_3CH(OH)COONa} \times 1,86] + [m_{Gl \times H_2O} \div 198 \times 10 \times 100],$$

де  $m$  – молярні концентрації компонентів натрію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду, натрію лактату, ммоль/л;  $m_{Gl \times H_2O}$  – концентрація глюкози моногідрату в %.

Відповідно номінальне значення осмоляльності розраховується за формулою:

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

де  $\rho$  – густина досліджуваного розчину, кг/л.

Для прикладу наводимо розрахунок номінального фактичного значення осмолярності для серій 10415, 20415 та 30415 з вмістом електролітів у ммоль/л: натрію хлориду 97, кальцію хлориду 1,25, магнію хлориду 0,25, натрію лактату – 35 та вмістом глюкози моногідрату 1,5, 2,5 та 4,25 % відповідно:

$$\xi = [97 \times 1,86] + [(1,25 + 0,25) \times 2,5] + [35 \times 1,86] + [1,5 \div 198 \times 10 \times 1000] = 325 \text{ ммоль / л},$$

$$\xi = [97 \times 1,86] + [(1,25 + 0,25) \times 2,5] + [35 \times 1,86] + [2,5 \div 198 \times 10 \times 1000] = 376 \text{ ммоль / л},$$

$$\xi = [97 \times 1,86] + [(1,25 + 0,25) \times 2,5] + [35 \times 1,86] + [4,25 \div 198 \times 10 \times 1000] = 464 \text{ ммоль / л}.$$

Оскільки осмолярність пов'язана з кількісним вмістом розчинених часток, згідно з Настановою з якості [18] необхідно встановити допустиме відхилення для показника «Осмолярність» («Осмоляльність») в межах  $\pm 5\%$ , які є прийнятними без подальшого обґрунтування, як і для вмісту діючих речовин.

Визначення фактичної осмоляльності проб проводилося на приладі «Osmomat», попередньо прокаліброваного за допомогою води, стандартних розчинів зі значенням осмоляльності 300 і 850 мосмоль/кг. Для кожного розчину проводилося вимірювання 3–4 рази. Результати експериментального визначення осмоляльності, критерії прийнятності для показника «Осмолярність» та перерахунок на осмолярність представлені в табл. 8.

Таблиця 8

Результати експериментального визначення густини та осмоляльності, критерії прийнятності для осмолярності та перерахунок на осмолярність

| Серія, pH   | Вміст глюкози моногідрату в, % від номінального вмісту | Теоретично розраховане номінальне значення фактичної осмолярності, міліосмоль/л, критерії прийнятності (95–105 % від номінального значення) | Експериментально визначене середнє значення осмоляльності, $\xi_m$ , мосмоль/кг | Густина, кг/м <sup>3</sup> | Отримане значення осмолярності, мосмоль/л, $\xi = \xi_m \cdot \rho$ |
|-------------|--|---|---|----------------------------|---|
| 20413, 5,73 | 4,25   | 464<br>441–487  | 477   | –                          | –   |
| 10415, 5,44 | 1,5  | 325<br>309–341  | 321   | 1,0106                     | 324   |
| 10415, 5,73 |  |   | 321   | 1,0092                     | 324   |
| 20415, 5,42 | 2,5  | 376<br>357–395  | 375   | 1,0130                     | 380   |
| 20415, 5,72 |  |   | 375   | 1,0125                     | 380   |
| 30415, 5,41 | 4,25   | 464<br>441–487  | 466   | 1,0199                     | 475   |
| 30415, 5,73 |  |   | 467   | 1,0190                     | 476   |

Експериментальні значення осмолярності ( $\xi$ ) розчинів серій, зазначених у табл. 8, знаходяться в межах розрахованих критеріїв прийнятності для показника «Осмолярність» для конкретного розчину.

## 7. Висновки

Розроблені альтернативні до монографії Європейської фармакопеї на розчини для ПД методики кількісного визначення хлоридів за допомогою одного титранту – срібла нітрату. Ці методики дають можливість оцінити внесок стабілізатора в загальний вміст хлоридів. У всіх серіях було встановлено, що титрування одного і того ж зразку до стерилізації або одного і того ж зразку після стерилізації дає резуль-

тати, різниця між якими є незначущою ( $\Delta_4 \leq 0,51\%$ ). Опрацьовано методики комплексонометричного визначення суми іонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення натрію хлориду розрахунковим методом та кількісного визначення розрахунковим методом іонів магнію за умови експериментального кількісного визначення іонів кальцію. Розроблена методика розрахунку визначення номінального значення фактичної осмолярності, встановлені критерії прийнятності для показника «Осмолярність» та опрацьована методика визначення експериментальної осмоляльності розчинів. Проведені дослідження є основою для трансферу технології лабораторних серій в технологію дослідно-промислових серій.

## Література

1. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, виділених для надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю із застосуванням замісної ниркової терапії [Текст]. – Рахункова палата. – К., 2015. – 43 с. – Режим доступу: [http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16746643/Zvit\\_13\\_2.pdf](http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16746643/Zvit_13_2.pdf)

2. Дудар, І. О. Поширеність хронічної хвороби нирок ВД стадії у світі та в Україні [Електронний ресурс] / І. О. Дудар, Б. І. Паламар, Е. К. Красюк, А. С. Петрова // Здоров'я України. – 2015. – Режим доступу: <http://health-ua.com/stati/nephrology/poshirenist-hronichnoyi-hvorobi-nirok-ud-stadiyi-u-sviti-ta-v-ukrayini.html>
3. Thomas, B. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010 [Text] / B. Thomas, S. Wulf, B. Bikbov, N. Perico, M. Cortinovich, K. Courville de Vaccaro et. al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 26, Issue 11. – P. 2621–2633. doi: 10.1681/asn.2014101017
4. Сайдакова, Н. О. Перитонеальний діаліз в Україні: 2009–2013 [Текст] / Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, Н. М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 1–20.
5. Гудзь, Н. І. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу [Текст] / Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Т. 24, № 4. – С. 255–364.
6. Kjellstrand, P. Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage [Text] / P. Kjellstrand, M. Erixon, A. Wieslander, T. Linden, E. Martinson // Peritoneal Dialysis International. – 2004. – Vol. 24, Issue 4. – P. 385–391. – Available at: <http://www.pdiconnect.com/content/24/4/385.long>
7. Duan, S. Epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation of peritoneal mesothelial cells mediated by oxidative stress in peritoneal fibrosis rats [Text] / S. Duan, J. Yu, Q. Liu et. al. // Journal of Central South University. Medical sciences. – 2011. – Vol. 1. – P. 34–43.
8. Fernandez-Perpen, A. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (BicaVera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells [Text] / A. Fernandez-Perpen, M. L. Perez-Lozano, M.-A. Bajo, P. Albar-Vizcaino, P. S. Correa, G. del Peso et. al. // Peritoneal Dialysis International. – 2012. – Vol. 32, Issue 3. – P. 292–304. doi: 10.3747/pdi.2010.00315
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [Текст]. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 26 с.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) [Текст]. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 22 с.
11. Гудзь, Н. І. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа [Текст] / Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Рецепт. – 2016. – № 1. – С. 14–25.
12. European Pharmacopoeia 8.0 [Text]. – European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). – Strasbourg: Council of Europe, 2014. – 3656 p.
13. Гудзь, Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатно-гідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату [Текст] / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 71–76.
14. Гудзь, Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів [Текст] / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 2. – С. 49–54.
15. Гудзь, Н. І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов [Текст] / Н. І. Гудзь // Вестник фармации. – 2015. – № 2. – С. 33–40.
16. Гудзь, Н. І. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов [Текст] / Н. І. Гудзь // Вестник фармации. – 2015. – № 4. – С. 63–70.
17. Державна Фармакопея України. Т. 1. Т. 2. Т. 3 [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – 1130 с., 724 с., 732 с.
18. Настанова 42-3.2:2004. Лікарські засоби. Настанова з якості. Специфікація і контрольні випробування готової продукції [Текст]. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2004. – 42 с.
19. Орловецька, Н. Ф. Ізотонічний коефіцієнт [Електронний ресурс] / Н. Ф. Орловецька // Фармацевтична енциклопедія. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3294/izotonichnij-koeficiyent>

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук Котов А. Г.  
Дата надходження рукопису 07.01.2017*

**Гудзь Наталія Іванівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010  
E-mail: natali\_gudz@ukr.net

**Філіпська Анна Михайлівна**, асистент, кафедра технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010  
E-mail: anna.filipska15@gmail.com