

МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ОСВІТА

медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська, 1/7.

Солдатова Оксана Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська, 1/7.

Нехасько Марія Іванівна — асистент кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська, 1/7.

Соколенко Інна Миколаївна — клінічний ординатор кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська, 1/7.

УДК 615.012:615.456:542.64

ОБГРУНТУВАННЯ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ В ОДНОКАМЕРНИХ ПОЛІВІНІЛХЛОРИДНИХ КОНТЕЙНЕРАХ

**Н. І. Гудзь¹, О. Б. Пиріг², І. В. Каплун¹, А. О. Дроздова³
Л. Л. Даєтян³, Р. С. Коритнюк³**

¹Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів,

²ДП «Фарматрейд», м. Дрогобич, Львівська область,

³Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН)- це проблема охорони здоров'я як у розвинутих країнах, так і країнах, що розвиваються, через її медичні та соціально-економічні наслідки. Пацієнти з IV-V стадіями ХХН лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ) (гемодіаліз, перитонеальний діаліз (ПД) і трансплантація нирок). Значна частка ресурсів країни витрачається на фінансування лікування таких пацієнтів. Розвинути

країни витрачають 2–3 % фінансів охорони здоров'я на ЗНТ, хоча число пацієнтів, які її потребують становить тільки 0,02–0,03 % всієї популяції. ПД — одна з модальностей ЗНТ, яка передбачає інтраперитонеальне введення розчинів у великих об'ємах протягом доби.

Питання розробки складу і технології традиційних розчинів для ПД в однокамерних контейнерах є актуальним для країн з малим і середнім фінансуванням охорони здоров'я, з огляду на те, що з року в рік зростає діалізна популяція пацієнтів у світі.

Мета. Обґрунтування схеми технологічного процесу розчинів для ПД у полівінілхлоридних (ПВХ) контейнерах.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний (вивчення даних літературних джерел з питань теоретичних основ виробництва стерильних лікарських засобів), фізико-хімічні, технологічні, фармако-технологічні, статистичні, порівняльні та узагальнюючі методи дослідження.

Результати і висновки: Була запропонована схема технологічного процесу дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД в ПВХ контейнерах з обґрунтуванням стадій технологічного процесу, запропонованих класів чистоти приміщень та контролю основних критичних параметрів якості напівпродуктів, готової продукції та технологічного процесу. Концепція комбінації асептичного процесу та термічної стерилізації повинна застосовуватись до виробництва розчинів для ПД. У процесі розробки технологічного процесу дослідно-промислових серій необхідно встановити оптимальні умови виробництва для досягнення компромісу між мінімізацією ПДГ, максимально можливим рН розчинів після стерилізації та їх стерильністю.

Ключові слова: розчини для перитонеального діалізу, продукти деградації глюкози, виробництво, контроль якості, технологічний процес, полімерні контейнери.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) — це проблема охорони здоров'я як у розвинутих країнах, так і країнах, що розвиваються, через її медичні та соціально-економічні наслідки: значну захворюваність, скорочення тривалості життя, високу смертність, надмірну вартість лікування таких пацієнтів та інші причини [13, с. 2]. Пацієнти з IV-V стадіями ХХН лікуються

методами замісної ниркової терапії (ЗНТ) (гемодіаліз, перитонеальний діаліз (ПД) і трансплантація нирок). Значна частка ресурсів країни витрачається на фінансування лікування таких пацієнтів. Розвинуті країни витрачають 2–3 % фінансів охорони здоров'я на ЗНТ, хоча число пацієнтів, які її потребують становить тільки 0,02–0,03 % всієї популяції [16, с.1–7]. ПД — одна з модальностей ЗНТ, яка передбачає інтраперитонеальне введення розчинів у великих об'ємах протягом доби [13, с. 2; 16, с.1–5; 18, с.10]. Біля 10 % діалітичної популяції лікуються ПД. Численні літературні дані демонструють, що ПД є дешевший порівняно з гемодіалізом [13, с. 2].

Питання розробки складу і технології традиційних розчинів для ПД в однокамерних контейнерах є актуальним для країн з малим і середнім фінансуванням охорони здоров'я, з огляду на те, що з року в рік зростає діалітична популяція пацієнтів у світі [13, с. 2; 18, с.10].

Мета. Обґрунтування схеми технологічного процесу розчинів для ПД у полівінілхлоридних (ПВХ) контейнерах.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний (вивчення даних літературних джерел з питань теоретичних основ виробництва стерильних ЛЗ), фізико-хімічні, технологічні, фармако-технологічні, статистичні, порівняльні та узагальнюючі методи дослідження.

Результати. Виробництво розчинів для ПД проводиться відповідно до вимог Належної виробничої практики до стерильної продукції. Стерильні ЛЗ виготовляють з використанням матеріалів та методів, які забезпечують стерильність, апірогенність, запобігають забрудненню ЛЗ і росту в них мікроорганізмів [5, с. 1090–1093, 1098, 1108–1115; 6; 7, с. 135–153]. Проведений огляд літератури свідчить, що не існує єдиної думки про безпеку стерильних лікарських засобів (ЛЗ), які містяться в ПВХ контейнерах [1]. Матеріали на основі пластифікованого ПВХ містять не менше 55 % низькомолекулярного ПВХ, одержаного полімеризацією вінілхлориду, і різні добавки для оптимізації хімічних, фізичних і механічних властивостей полімеру [5, с. 547–548]. Через крихкість ПВХ потребує додавання пластифікаторів — речовин, які надають йому гнучкості і еластичності [16, с. 1–2; 17, с. 27–28]. Фталатефіри додаються до ПВХ у значних кількостях — 25–50 % і вище. Ди(2-етилгек-

сил)-фталат (ДЕГФ), речовина ліпофільної природи і більше 50 років широко використовується у виробництві ПВХ [17, с. 27–28]. Відповідно до вимог ДФУ вміст ДЕГФ не повинен перевищувати 40 % у ПВХ, призначеного для виробництва контейнерів для наповнення водними розчинами для внутрішньовенного введення [5, с. 547–548].

Найбільш уразливими до дії ДЕГФ є новонароджені хлопчики, важко хворі хлопчики і вагітні жінки (ризик неправильного формування геніталій у плодів чоловічої статі). Тому ЛЗ, які можуть містити ДЕГФ, не рекомендуються до застосування цими категоріями пацієнтів[1; 17, с. 29]. Станом на 2011 рік, Комісія реформ і національного розвитку Китаю не виключила ПВХ контейнери для використання як упакування для розчинів для ПД [16, с. 2]. Відповідно до Національної токсикологічної програми США, ПД, гемодіаліз, загальне парентеральне харчування дорослих, інфузії кристалоїдних розчинів та ЛЗ не розглядаються як ситуації, які створюють токсикологічні проблеми, пов'язані з ДЕГФ [14, с. II-47].

Під час фармацевтичної розробки ЛЗ в ПВХ контейнерах або з використанням систем для внутрішньовенного введення, виготовлених з пластифікованого ПВХ, необхідно вивчати процеси взаємодії ЛЗ з компонентами упаковки або системи. При проведенні досліджень необхідно встановити кількість ДЕГФ, яка мігрує в розчин з контейнера після стерилізації і протягом терміну придатності, а також при проходженні розчину через трубки системи[1; 5, с. 548].

Серед усіх стерильних ЛЗ розчини для ПД характеризуються найбільшим ризиком небезпеки для пацієнта, який пов'язується з наступними чинниками:

- пожиттєва терапія та надзвичайно великі кількості, які застосовуються протягом одного сеансу і відповідно протягом доби (8–40 л на добу залежно від модальності ПД);
- прямий і тривалий контакт розчину з очеревиною пацієнта, який страждає ХХНІV-V стадій;
- можливість виникнення алюмінієвої інтоксикації.

Ці чинники ставлять певні вимоги як до якості вихідних компонентів, так і до організації і проведення технологічного процесу і загалом виробництва в цілому [2–4; 11; 16, с. 1–2;].

Виробництво стерильних ЛЗ відрізняється складністю технологічного процесу продукції та їх специфічним застосуванням (порушення шкірних покривів, введення ЛЗ у систему кровообігу тощо). Технологічний процес характеризується багатьма джерелами ризиків: якість активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), час зберігання розчину в реакторі, кількість мікроорганізмів в 1 мл розчину в реакторі та в контейнері, час знаходження розчину в реакторі і контейнерах до стерилізації, час і температура стерилізації тощо. До складних технологічних стадій та операцій, пов'язаних з кількома джерелами ризиків, можна віднести: приготування розчинів та корекція рН; стерилізуюча фільтрація, яка впливає на вміст механічних включень, мікроорганізмів і бактеріальних ендотоксинів; теплова стерилізація шляхом автоклавування, що забезпечує не тільки стерильність ЛЗ, але і впливає на хімічну стабільність діючих та допоміжних речовин, процес взаємодії ЛЗ з упаковкою та ін.[2, с. 424–438; 3, 4; 12].

Полімерні контейнери мають суттєву перевагу перед скляними завдяки можливості випуску ЛЗ в об'ємі, що перевищує 500 мл. Серед інших переваг полімерних контейнерів є еластичність, відсутність крихкості, прозорість, менша маса, і як наслідок, зручність при транспортуванні та зберіганні, можливість використання термічної стерилізації при температурі 121 °С. ПВХ контейнери, не дивлячись на недоліки їх використання, мають певні переваги перед іншими полімерними матеріалами: краща еластичність, гнучкість та міцність [1, 9].

Концепція виробництва розчинів для ПД представлена у публікаціях 2–4 зі списку літератури.

У виробництві розчинів для ПД як допоміжна речовина використовується вода для ін'єкцій (мінімальний рівень якості води). Серед основних характеристик стадії «Приготування розчину» є:

- використання АФІ і води для ін'єкцій з додатковим показником якості на вміст алюмінію;
- вміст алюмінію у воді для ін'єкцій не повинен перевищувати 0.000001 %;
- вміст алюмінію не повинен перевищувати 0,0001 % для субстанцій магнію хлориду гексагідрату, кальцію хлориду гек-

сагідрату або дигідрату, призначених для виробництва розчинів для діалізу;

– стабілізація розчину 1 М розчином хлористоводневої кислоти до рН 5,4–5,9;

– відбір проби напівпродукту після регламентного часу перемішування для контролю якості таких показників: рН, кількісне визначення хлоридів, натрію хлориду, суми йонів кальцію й магнію, кальцію або магнію, глюкози, натрію лактату, прозорість, кольоровість;

– розрахунок кількісного вмісту натрію хлориду після кількісного визначення хлорид-іонів, йонів кальцію або магнію та суми магнію та кальцію;

– кількісний вміст компонентів повинен знаходитися в межах від 96,6–103,4 % від номінального вмісту, зважаючи на повну невизначеність аналізу $\pm 1,6$ % для діапазону кількісного вмісту компонента в межах 95–105 % від номінального вмісту, зазначеного у виробничій формулі;

– контроль мікробіологічної чистоти розчину в реакторі;

– фільтрування розчину проводиться через фільтри з розміром пор не більше 0,22 мкм;

– контроль мікробіологічної чистоти розчину в контейнерах.

Характеристики стадії «Наповнення, закупорювання і маркування контейнерів»:

– проведення дозування контейнерів розчином і закупорювання контейнерів у приміщенні класу чистоти “С” у зоні класу чистоти «А»;

– періодичний контроль номінального об’єму у контейнерах відповідно до розробленої стандартної операційної процедури;

– маркування контейнерів у некласифікованій зоні [2, 5, 8].

Концепція комбінації асептичного процесу та термічної стерилізації повинна застосовуватись до виробництва розчинів для ПД, щоб мінімізувати ризик забруднення мікроорганізмами, частинками та пірогенами, а також забезпечити мінімальний вміст продуктів дегідратації глюкози (ПДГ), цитотоксичних для перитонеальної мембрани, та продуктів вимивання з полімерних контейнерів. Оскільки стерилізація вважається однією з найкритичніших стадій виробництва парентеральних ЛЗ,

тому усі процеси стерилізації мають пройти валідацію. У процесі розробки технологічного процесу необхідно забезпечити баланс між стерильністю продукції і мінімальним вмістом ПДГ та максимально прийнятним рН після стерилізації [2,12,15]. Серед характеристик стадії «Стерилізація розчину в контейнерах» виділяються наступні:

- стерилізація розчину в контейнерах проводиться у некла-сифікованій зоні при температурі в діапазоні від 121 до 123°C протягом 15 хвилин, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України до стерильних продуктів;

- проведення стерилізації за умов, які не чинять негативного впливу на цілісність контейнерів під час автоклавування;

- після закінчення процесу стерилізації наповнені контейнери вивантажують з автоклаву і залишають для охолодження;

- час нагрівання автоклаву до температури стерилізації і час охолодження автоклаву впливають на ступінь дегідратації глюкози;

- відбір зразків від кожного завантаження автоклава для контролю напівпродукту за такими показниками: стерильність, бактеріальні ендотоксини, рН, вміст 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ), абсорбція при 228 нм, вмістДЕГФ;

- контроль простерилізованих контейнерів на механічні включення[2, 5, 8].

- рН, вміст 5-ГМФ та абсорбція при 228 нм розглядаються маркерами деградації глюкози за двома шляхами:

- фрагментація молекули глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот;

- ступінчаста дегідратація глюкози з утворенням 3-дезоксиглюкозону, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену і 5-ГМФ[2–4].

У процесі досліджень з розробки технологічного процесу встановлено, що час охолодження автоклаву до моменту вивантаження контейнерів чинить вплив на деградацію глюкози. У неопублікованих дослідженнях було встановлено, що продовження часу знаходження препарату в автоклаві після стерилізації призводить до збільшення ступеня деградації глюкози:

- спостерігається підсилення пожовтіння препарату,

- зменшення рН і наростання абсорбції розчину за довжини хвилі 228–230 нм і в максимумі поглинання.

Стадія «Пакування простерилізованих контейнерів з розчином» включає наступні аспекти:

- упакування у вторинне упакування — двочарову плівку з поліетилен/поліаміду, або плівку поліетиленову термозбіжну з метою запобігання випаровування води з контейнерів під час зберігання;

- контроль вторинного упакування на цілісність (візуально);

- пакування контейнерів у ящики;

- відбір зразків для контролю готової продукції та арбітражного зберігання;

- контроль готової продукції на відповідність вимогам специфікації «Контроль готового продукту»;

- передача укомплектованих ящиків на карантинне зберігання протягом встановленого часу, який повинен тривати не менше 30 діб;

- видача дозволу після завершення всіх видів контролю Уповноваженою особою відповідно до розробленої процедури для можливого відвантаження продукції для проведення доклінічного дослідження, клінічних випробувань, лікувально-профілактичним закладам і/або організаціям, які мають ліцензію на право оптової торгівлі ЛЗ;

- втрати (контейнери, термозбіжна плівка, паперова продукція), які утворюються на різних стадіях технологічного процесу, збираються в мішки і відвантажуються організаціям, які переробляють відходи фармацевтичного виробництва.

Специфікація «Контроль готового продукту» передбачає контроль якості за наступними показниками: рН, прозорість, колірність, кількісний вміст хлоридів, натрію хлориду, натрію лактату, йонів кальцію і магнію, глюкози, вміст 5-ГМФ, абсорбція при довжині хвилі 228 нм, вміст алюмінію, номінальний об'єм, правильність маркування; вибірковий контроль на герметичність контейнерів і невидимі механічні включення. На сьогоднішній день відповідно до вимог монографій Європейської Фармакопеї на розчини для ПД вміст інших продуктів деградації глюкози не контролюється[10]. Тому значення абсорбції за довжини хвилі 228 нм розглядається як показник, який не відображається в сертифікаті якості, але контролюється з метою управління ризиками у виробництві глюкозовмісних сте-

рильних препаратів для парентерального застосування. 30 діб — це час, необхідний для винесення рішення щодо якості продукції за показником «Стерильність» і термін для суттєвого зменшення абсорбції при 228 нм внаслідок перетворення 3,4-ДГЕ в менш токсичні сполуки.

Блок-схема технологічного процесу розчинів для ПД в однокамерних контейнерах представлена на рис.

Висновки. Була запропонована схема технологічного процесу дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД в ПВХ контейнерах з обґрунтуванням стадій технологічного процесу, запропонованих класів чистоти приміщень та контролю основних критичних параметрів якості напівпродуктів, готової продукції та технологічного процесу. Концепція комбінації асептичного процесу та термічної стерилізації повинна застосовуватись до виробництва розчинів для ПД, щоб мінімізувати ризик забруднення мікроорганізмами, механічними включеннями, пірогенами та забезпечити максимально прийнятне рН розчинів після стерилізації, мінімальний вміст ПДГ, цитотоксичних для перитонеальної мембрани, і продуктів, які мігрують з полімерних контейнерів у розчин. Спектрофотометричні та рН-метричні методи є простими, швидкими та дешевими, і дозволяють досліджувати розчини для ПД для вибору науково обґрунтованих технологічних прийомів, таких як створення відповідного значення рН розчину до стерилізації, забезпечення належних часу нагрівання та охолодження автоклава, температури та часу стерилізації.

МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ОСВІТА

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами // Вестник фармации. — 2017. — № 2 (76). — С. 14–22.
2. Гудзь Н. І. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамernih полімерних контейнерах / Н.І. Гудзь, В. В. Шматенко, Р. С. Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. — 2017. — Вип. 28. — С. 424–438.
3. 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.
4. Гудзь Н. И. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозо-содержащих перитонеальных диализных растворов / Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2016. — Т.15, № 3. — С. 101–110.
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів.-2-е вид.-Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015.-Т.1. — 1128 с.
6. Ділай Н. В. Оптимізація виробництва та контролю якості стерильних лікарських засобів за вмістом бактерійних ендотоксинів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Н. В. Ділай. — Львів, 2016. — 23 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — Київ: Міністерство охорони здоров'я, 2016.-336 с.
8. Сохранение баланса при производстве стерильной продукции // Фармацевтическая отрасль. -2016. -№ 3(56). — С. 28–35.
9. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І. В. Шевченко, Л. Г. Алмакаєва, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова // Вісник фармації. — 2005. — 3(43). — С. 76–78.
10. European Pharmacopoeia, 8-rd ed. — 2014. — 3656 p.
11. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and controls documentation [Електронний ресурс]. — 1999. — Режим доступу до ресурсу: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf>.
12. Hanrahan C. T. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? [Electronic resource] / C. T. Hanrahan, R. Himmele, J. A. Diaz-Vuxo // Adv. Perit. Dial. — 2012. — Vol. 28. — P. 126–130.
13. Li P.K.-T. Current Challenges and Opportunities in PD /P.K.-T. Li, V. W.-K. Kwong // Seminars in Nephrology. — 2017. — 37(1). — P. 2–9.
14. National toxicology program, the US department of health and human services (11/2006) Center for the evaluation of risks to human reproduction: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). *NIH Publication No. 06–4476*.
15. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon, T. Linden, P. Kjellstrand [et al.] // Perit. Dial. Int. — 2004. — № 4. — P. 392–398.
16. Safety and effectiveness evaluation of a domestic peritoneal dialysis fluid packed in non-PVC bags: study protocol for a randomized controlled trial / J. Zhou, X. Cao, H. Lin [et al.] // Trials. — 2015. — № 16. — P. 592–596.
17. Simmchen, J. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags / J. Simmchen, R. Ventura, J. Segura//Transfusion Medicine Reviews. —2012. — 26(1). — P. 27–37. [http://www.tmreviews.com/article/S0887-7963\(11\)00056-3/abstract](http://www.tmreviews.com/article/S0887-7963(11)00056-3/abstract).doi:10.1016/j.tmr.2011.06.001.
18. Yu X. Components of A Successful Peritoneal Dialysis Program / Yu X., Mehrotra R., Yang X. // Seminars in Nephrology. — 2017. — 37(1). — P. 10–16.

Обоснование схемы производства растворов для перитонеального диализа в однокамерных поливинилхлоридных контейнерах

*Н. И. Гудзь, О. Б. Пириг, И. В. Каплун, А. А. Дроздова,
Л. Л. Даветян, Р. С. Корытнюк*

Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов,
ДП «Фарматрейд», г. Дрогобыч, Львовская область,
Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) — это проблема здравоохранения как в развитых, так и развивающихся странах, из-за ее медицинских и социально-экономических последствий. Пациенты с IV-V стадиями ХБП лечатся методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация почек). Значительная часть ресурсов страны расходуется на финансирование лечения таких пациентов. Развитые страны тратят 2–3 % финансов здравоохранения на ЗПТ, хотя число пациентов, нуждающихся в ЗПТ составляет только 0,02–0,03 % всей популяции. ПД — одна из модальностей ЗПТ, которая предусматривает интраперитонеальное введение растворов в больших объемах в течение суток. Вопросы разработки состава и технологии традиционных растворов для ПД в однокамерных контейнерах являются актуальными для стран с малым и средним финансированием здравоохранения, учитывая то, что из года в год растет диализная популяция пациентов в мире.

Цель. Обоснование схемы технологического процесса растворов для ПД в поливинилхлоридных (ПВХ) контейнерах.

Материалы и методы. Библиосемантический (изучение данных литературных источников по вопросам теоретических основ производства стерильных ЛС), физико-химические, технологические, фармако-технологические, статистические, сравнительные и обобщающие методы исследования.

Результаты и выводы. Была предложена схема технологического процесса опытно-промышленных и промышленных серий растворов для ПД в ПВХ контейнерах с обоснованием стадий технологического процесса, предложенных классов

чистоты помещений и контроля основных критических параметров качества полупродуктов, готовой продукции и технологического процесса. Концепция комбинации асептического процесса и термической стерилизации должна применяться к производству растворов для ПД. В процессе разработки технологического процесса опытно-промышленных необходимо установить оптимальные условия производства для достижения компромисса между минимизацией ПДГ, максимально возможным рН растворов после стерилизации и их стерильностью.

Ключевые слова: растворы для перитонеального диализа, продукты деградации глюкозы, производство, контроль качества, технологический процесс, полимерные контейнеры.

Благодарность. Соавтор Наталья Гудзь (51700107) благодарна Международному Вышеградскому Фонду за предоставление стипендии для проведения аналитических исследований растворов для диализной терапии.

Justification of the manufacturing scheme of solutions for peritoneal dialysis in single-chamber polyvinylchloride containers

*N. I. Hudz, O. B. Pyrih, I. V. Kaplun, A. O. Drozdova
L. L. Davtian, R. S. Korytniuk*

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv,
Affiliated enterprise «Farmatrade», Drohobych, Lviv region,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
Kyiv**

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is a health problem in both developed and developing countries because of its medical and socio-economic consequences. Patients with IV-V stages of CKD are treated with renal replacement therapy (RRT) (hemodialysis, peritoneal dialysis (PD), and kidney transplantation). A significant part of the country's resources is spent on financing the treatment of such patients. Developed countries spend 2–3 % of health care finances on RRT, although the number of patients requiring RRT is only 0.02–0.03 % of the whole population. PD is one of the modalities of RRT, which involves intraperitoneal administration of solutions in large volumes during a day. The development of the composition

and technology of traditional solutions for PD in single-chamber containers is a topical issue for countries with small and medium funding for health care, considering that the dialysis population of patients in the world is increasing annually.

Purpose. Justification of the production scheme of solutions for PD in polyvinylchloride (PVC) containers.

Materials and methods. Bibliosemanthic (the study of data from literature sources on the theoretical foundations of the production of sterile medicinal products), physico-chemical, technological, pharmaco-technological, statistical, comparative and generalizing research methods.

Results and conclusions. A scheme of the technological process of pilot industrial and industrial batches of solutions for PD in PVC containers was proposed with the justification of the stages of the technological process, the proposed classes of cleanliness of premises and control of the main critical parameters of the quality of semi-finished products, finished products and technological process. The concept of a combination of aseptic process and thermal sterilization should be applied to the production of solutions for PD. In the process of development of the technological process of pilot industrial batches it is necessary to establish optimal production conditions to achieve a compromise between minimizing glucose degradation products, the maximally high pH of solutions after sterilization and their sterility.

Key words: solutions for peritoneal dialysis, glucose degradation products, production, quality control, technological process, polymeric containers.

Acknowledgement. Co-author Nataliia Hudz (51700107) is grateful to the International Visegrad Fund for providing scholarship for performing analytical studies of solutions for dialysis therapy.

Відомості про авторів:

Гудзь Наталія Іванівна — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Пиріг Орест Богданович — кандидат технічних наук, директор з питань контролю якості-Уповноважена особа ДП

МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ОСВІТА

«Фарматрейд». Адреса: м. Дрогобич, Львівська область, вул. Самборська, 85.

Каплун Іванна Володимирівна — студентка 5 курсу фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Дроздова Анна Олександрівна — доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Давтян Лена Левонівна — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Коритнюк Раїса Сергіївна — доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 61:37:615.1:37

САМОСТІЙНА РОБОТА ТА ЇЇ РОЛЬ У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ВИКЛАДАННЯ КАРДІОЛОГІЇ

*М. М. Долженко, О. В. Боброва, І. В. Давидова,
Л. І. Конопляник, Л. Є. Лобач, С. М. Мимренко,
Н. А. Кожухарева, Т. В. Сімагіна, К. С. Фарадж,
О. О. Нудченко, Л. М. Груб'як, В. А. Несукай*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме. В статті розглянуті основні форми, роль та функції самостійної роботи в організації навчального процесу викладання кардіології в системі післядипломної освіти. Проблема ефективної організації самостійної роботи слухачів у закладі вищої медичної освіти актуальна та пов'язана з рядом склад-