

© ГУДЗЬ Н.И., КОРИТНЮК Р.С., 2016

АСПЕКТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ РИСКОВ В ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ГЛЮКОЗОСОДЕРЖАЩИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ

ГУДЗЬ Н.И.*, КОРИТНЮК Р.С.**

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина,

**Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 101-109.

ASPECTS OF RISK IDENTIFICATION IN THE TECHNOLOGICAL PROCESS OF DEXTROSE-CONTAINING SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS

HUDZ N.I.*, KORYTNIUK R.S.**

*Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Lvov, Ukraine

**National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupik, Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(3):101-109.

Резюме.

Целью работы было идентифицировать риски, связанные с pH и содержанием продуктов деградации глюкозы (ПДГ), в технологическом процессе глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа (ПД) на основе литературных источников и собственных экспериментальных данных, полученных при разработке состава и технологии лабораторных серий этих растворов.

Материал и методы. Для анализа литературных источников в работе использовали методы: систематизации, обобщения и сравнения литературных данных. Для анализа собственных данных использовались результаты физико-химических, фармако-технологических, аналитических и биологических методов. Для разработки состава и лабораторной технологии исследовали серии растворов, содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132; ионы кальция 1,25; 1,75; ионы магния 0,25; хлорид-ионы 95, 100, лактат-ионы 0, 10, 20, 35, 40, 60. Все растворы содержали 15, 25 или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата.

Результаты. В производстве перитонеальных диализных растворов в зависимости от реакции среды, концентрации глюкозы, метода стерилизации и других факторов могут возникать разные риски, связанные с режимом термической стерилизации, температурой хранения и транспортировки, условиями стерилизующей фильтрации. Одним из главных последствий этих рисков есть увеличенное содержание продуктов деградации глюкозы в растворах для ПД, которые могут быть причиной химических перитонитов. Главным последствием рисков при стерилизующей фильтрации растворов для ПД может быть нестерильность образцов.

Заключение. На этапе фармацевтической разработки на лабораторных сериях очень важно максимально изучить источники рисков, определить и описать риски, указать их возможные причины и последствия.

Ключевые слова: производственные риски, растворы для перитонеального диализа, продукты деградации глюкозы.

Abstract.

Objectives. To identify the risks associated with pH and the content of dextrose degradation products (DDP) in the technological process of the solutions for peritoneal dialysis (PD) containing dextrose on the basis of literature sources and our own experimental data obtained on the development of the composition and technology of laboratory batches of these solutions.

Material and methods. For the analysis of the literature sources the following methods were used: systematization,

summarization and comparison of literature data. For the analysis of our own data physico-chemical, pharmacotechnological, analytical and biological methods were used. For the development of the composition and laboratory technology we investigated solutions containing (in mmol/l): sodium ions 92, 102, 112, 132; calcium ions 1,25; 1,75; magnesium ions 0,25; chloride ions 95, 100, lactate ions 0, 10, 20, 35, 40, 60. All these solutions contained 15, 25 or 42,5 (44,0) g/l glucose monohydrate.

Results. Various risks may arise in the technological process of peritoneal dialysis solutions depending on the medium reaction, dextrose and sodium lactate concentration, method of sterilization and other factors. These risks are associated with the regime of heat sterilization, storage and transportation temperature, sterilizing filtration conditions. One of the main consequences of these risks is the increased quantity of dextrose degradation products in the solutions for PD, that which may be the cause of chemical peritonitis. The main consequence of the risks of sterilizing filtration of solutions for PD may be nonsterile samples.

Conclusions. It is very important to maximally explore the possible sources of risks, to identify and describe the risks, to indicate their possible causes and consequences at the stage of the pharmaceutical development of composition and technology of laboratory batches of solutions for peritoneal dialysis.

Key words: *manufacturing risks, solutions for peritoneal dialysis, dextrose degradation products.*

Важность систем качества признана в фармацевтической промышленности, и управление рисками является важным компонентом эффективной системы качества. Риск можно определить как комбинацию вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда [1]. Следует отметить, что различные нормативные документы и научные публикации дают определения «риска», которые отличаются друг от друга или дополняют друг друга. ГОСТ Р ИСО 31000-2010 дает два определения: «риск – это влияние неопределенности на цели» и «риск часто выражают в виде комбинации последствия событий (включая изменения в обстоятельствах) и связанной с этим вероятности или возможности наступления» [2, 3].

В фармацевтическом производстве подходы, основанные на оценке рисков, получили наиболее широкое применение в отношении рисков для качества и безопасности лекарственных средств (ЛС). Риск качества является лишь одним из компонентов общего риска при их производстве. Риск качества рассматривается как наиболее существенный фактор для здоровья и безопасности пациентов. Как правило, идентификация рисков в процессе производства ЛС охватывает следующие аспекты: состояние помещений и гигиена, потоки персонала и материалов, окружающие условия, спецификации на критические материалы, технические аспекты функционирования оборудования, поведение продукта (физические свойства, контакт с окружающей средой и оборудованием и др.), активность ЛС, его ток-

сичность, выявление неблагоприятных событий в технологическом процессе [4-6].

Цель исследования – идентифицировать риски, связанные с pH и содержанием ПДГ, в технологическом процессе глюкозолактатных растворов для ПД на основе литературных источников и собственных экспериментальных данных, полученных при разработке состава и технологии лабораторных серий этих растворов.

Материал и методы

Для анализа литературных источников в работе использовали методы: систематизации, обобщения и сравнения литературных данных. Для анализа собственных данных использовались результаты физико-химических, фармако-технологических и аналитических экспериментов. Включены выводы о влиянии pH растворов до стерилизации и после стерилизации на изменение реакции среды, структуры и вида спектра поглощения в ультрафиолетовой области спектра [7-11]. Использован биологический метод для определения стерильности образцов.

Спектрофотометрические исследования растворов до и после стерилизации проводили на спектрофотометрах «Cary 50» и «Cary 100» производства фирмы «Varian» (США), а также «Lambda 20» производства фирмы «Perkin Elmer» (США), «Specord 210 Plus» производства фирмы «Analytik Jena» (Германия) в интервале длин волн 200-500 нм. Измерение спектра поглощения испытуемых растворов

проводили с использованием кюветы с толщиной слоя жидкости 1 см и компенсационного раствора - вода очищенная. Процесс деградации глюкозы оценивали по изменению значения рН до и после стерилизации, по значениям оптической плотности при длинах волн 228-230 нм, 247 нм, 252-260 нм и в диапазоне 273-286 нм. Поэтому при исследованиях мы исходили из закона аддитивности оптических плотностей: если в растворе присутствует несколько поглощающих веществ, то оптическая плотность равна сумме вкладов каждого из компонентов [8, 9].

Значения рН испытуемых растворов до и после стерилизации измеряли на рН-метрах «МР-220» (Швейцария), «рН-150 М» (Беларусь), «Sartorius AG» (Германия) при одной и той же температуре в интервале от 20°C до 25°C.

Для разработки состава и лабораторной технологии исследовали серии растворов, содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132; ионы кальция 1,25, 1,75; ионы магния 0,25; хлорид-ионы 95, 100, лактат-ионы 0, 10, 20, 35, 40, 60. Все растворы содержали 15, 25 или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата [7-9]. Состав предложенных растворов соответствует требованиям Европейской Фармакопеи (ЕФ) на растворы для ПД [12].

Результаты и обсуждение

Нормативный документ СТ-Н Министерства здравоохранения Украины (МЗУ) 42-4.2:2011 «Управление рисками для качества (ICH Q9)» использовался авторами с целью управления рисками для качества ЛС на этапе фармацевтической разработки. Применение рекомендованного алгоритма дает возможность расширить знания относительно функциональных характеристик ЛС в зависимости от физико-химических свойств материалов; эксплуатационных характеристик и параметров процесса; установить спецификации и осуществить организацию производственного контроля; снизить вариабельность показателей качества; для оценки необходимости дополнительных испытаний при масштабировании и переносе технологии; разработать систему управления рисками в производстве [1]. Собственные исследования по фармацевтической разработке глюкозосодержащих раство-

ров для ПД существенно расширили знания о функциональных характеристиках этих растворов (рН, цветность, прозрачность, оптические свойства и т.д.) в зависимости от концентрации исходных веществ (глюкозы и натрия лактата), рН раствора до стерилизации, режима термической стерилизации; позволили определить критические параметры для технологического процесса, обнаружить и описать риски [7-11].

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 31000-2010 идентификация риска (risk identification) – это процесс обнаружения, распознавания и описания рисков. Идентификация включает распознавание источников риска, событий, их причин и возможных последствий [2]. В соответствии с Руководством СТ-Н МЗУ 42-4.2:2011 «идентификация риска – это систематическое использование информации, чтобы установить опасность относительно аспекта риска или для описания проблемы» [1]. Для идентификации риска можно использовать исторические данные, теоретический анализ, обоснованную точку зрения, выводы на основе информации, экспертные мнения и потребности и/или интересы заинтересованных сторон [1, 2].

Выводы, полученные на основе анализа данных технологических и аналитических экспериментов, проведенных с лабораторными сериями, могут служить основой для управления рисками для качества в производстве опытно-промышленных и промышленных серий [7-9]. Идентификация риска связана с вопросом «Что может происходить неправильно?», а также с определением возможных последствий. Это обеспечивает основу для дальнейших этапов процесса управления рисками для качества, анализа и оценивания риска [1].

Риск связан с источниками риска, событиями и последствиями. Источник риска (risk source) – элемент, который отдельно или в комбинации имеет собственный потенциал, чтобы вызвать риск. Событие - возникновение или изменение ряда конкретных обстоятельств. Событие может привести к последствию или к ряду последствий. Последствие (consequence) – результат события, влияющий на цели. Последствие может быть определенным или неопределенным, может иметь положительные и отрицательные влияния на цели.

Последствия могут выражаться качественно или количественно [2].

При изготовлении лабораторных серий (серии малого объема - 1/100-1/1000 от предполагаемого объема промышленной серии) можно так смоделировать технологический процесс, чтобы получить определенное последствие, если сделано что-то неправильно преднамеренно. Результаты такого эксперимента должны быть использованы для того, чтобы предупредить события или хотя бы уменьшить вероятность наступления событий в технологическом процессе перитонеальных диализных растворов (ПДР) промышленных серий, которые ведут к установленным последствиям. Результаты исследований лабораторных серий должны быть тщательно проанализированы, чтобы сделать выводы о потенциальных рисках, если даже все сделано по запланированной программе исследований [7-9].

Производство стерильных ЛС отличается сложностью производственного процесса продукции и ее специфическим применением. Оно характеризуется множеством источников рисков: временем хранения раствора в реакторе, количеством микроорганизмов в 1 мл раствора на стадии приготовления раствора и в конечной упаковке, временем и температурой стерилизации и т.д. К сложным технологическим операциям, связанным с источниками рисков, можно отнести: приготовление растворов и коррекция pH; фильтрация, которая влияет на содержание механический включений, содержание микроорганизмов и бактериальных эндотоксинов; термическая стерилизация, которая обеспечивает не только стерильность ЛС, но и влияет на химическую стабильность действующих и вспомогательных веществ; процесс взаимодействия ЛС с упаковкой и др.

ПДР являются наиболее сложной группой стерильных растворов, поскольку они вводятся в брюшинную полость в очень больших суточных объемах (от 8 до 40 л в зависимости от модификации ПД) [13]. Они взаимодействуют с одним из наиболее уязвимых типов клеток – мезотелиальными клетками ПМ [13-21]. Эти особенности растворов ставят жесткие требования к их качеству и организации производства.

В большинстве случаев стерильность ПДР обеспечивается термической стерилиза-

цией. Этот вид стерилизации в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики является стерилизацией выбора [22]. Однако термическая стерилизация вызывает разложение глюкозы с образованием различных идентифицированных и неидентифицированных продуктов деградации с цитотоксическими свойствами. Последствия образования ПДГ в растворах для ПД есть химические и инфекционные перитониты, фиброз и утолщение ПМ, угнетение клеточной пролиферации, образование продуктов повышенного гликозилирования. Структурные и функциональные изменения в ПМ в конечном итоге приводят к утрате ее способности к ультрафильтрации [10, 13-21]. Образование ПДГ отражается уменьшением pH растворов после стерилизации, изменением структуры спектра ПДР, а именно существенным увеличением абсорбции при 228-230 нм, а также образованием полосы поглощения с максимумом, который находится в диапазоне длин волн 273-285 нм. Точное положение максимума поглощения зависит от pH раствора до стерилизации, концентрации натрия лактата и глюкозы [7-9, 11].

Distler L. и соавт. (2014) для всесторонней оценки рисков проводили исследования по изучению физиологической реактивности α -дикарбонильных соединений: влияние глиоксала, метилглиоксала, 3-деоксиглюкозона (3-ДГ), 3-деоксигалактозона (3-ДГал), 3,4-дидеоксиглюкозона-3-ен (3,4-ДГЕ) и глюкозона в концентрациях близким к их концентрациям в растворах для ПД на энзиматическую активность рибонуклеазы А и выживаемость клеток. В этих экспериментах было показано, что после 5 дней инкубации глюкозон, 3,4-ДГЕ, 3-ДГал и 3-ДГ очень сильно угнетают активность рибонуклеазы (соответственно, 58%, 62%, 66% и 76% остаточной активности). Эти 6 карбонильных соединений также сильно уменьшают жизнеспособность клеток. После 2 дней инкубации 3,4-ДГЕ на 86% угнетается жизнеспособность клеток, после 4 дней 3-ДГал – на 87%, 3-ДГ – на 76%, а глиоксаль и метилглиоксаль – на 43% [17].

При проведении сравнительных исследований о влиянии концентрации глюкозы, ПДГ и типа стерилизации на жизнеспособность человеческих ПМК было установлено, что после инкубации этих клеток в термически стерилизованных растворах наблюдается

существенное угнетение жизнеспособности клеток. Степень угнетения зависит от концентрации глюкозы: чем выше концентрация глюкозы, тем выше концентрация ПДГ и соответственно степень угнетения ПМК. В то же время инкубация ПМК в растворах с концентрацией глюкозы 1,5% и 4,25%, стерилизованных фильтрацией, не приводит к угнетению их жизнеспособности. Жизнеспособность клеток определялась путем угнетения метаболизма 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромидом [15].

На начальных стадиях фармацевтической разработки лабораторные серии используются для апробации предложенного состава и методик контроля качества, изучения влияния действующих и вспомогательных веществ на физико-химические свойства ЛС (рН, цветность и т.д.), а также технологических факторов на стабильность ЛС (режим стерилизации); для изучения стабильности, доклинического исследования, изучения рисков и других целей [9].

Как свидетельствуют собственные исследования в разработке растворов для ПД, особенностью их состава и технологии является выбор оптимального значения рН до стерилизации, а также изучение влияния режима стерилизации (времени нагревания парового стерилизатора до достижения температуры стерилизации, времени и температуры стерилизации, времени охлаждения парового стерилизатора) на образование ПДГ. Оптимальное значение рН создается с помощью определенных количеств кислоты хлористоводородной с целью обеспечения минимального образования ПДГ во время стерилизации [7-9]. Поэтому требуется разработать мероприятия по управлению рисками с целью предотвращения переокисления растворов: установление точной концентрации приготовленного раствора хлористоводородной кислоты, определение точного объема приготовленного раствора хлористоводородной кислоты с установленной концентрацией для 1 л раствора ПДР, введение в рецептуру раствора для ПД натрия гидроксида в случае переокисления раствора ниже рН 5,4 в реакторе при производстве опытно-промышленных и промышленных серий.

Одним из важнейших источников рисков в производстве ПДР является температура. Такие факторы, как перегрев парового

стерилизатора во время нагрева, стерилизации или охлаждения парового стерилизатора, повышенная температура хранения и транспортирования ПДР могут привести к ряду последствий, которые оказывают отрицательное влияние на здоровье и безопасность пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Например, 224 случая асептического перитонита в Иране связывались с высоким содержанием ацетальдегида и возможно других ПДГ в ПДР. Эти случаи были зафиксированы «Центром побочных реакций Ирана». В ПДР иранского производства до стерилизации содержалось $1,78 \pm 2,7$ ppm ацетальдегида, после стерилизации $20 \pm 2,07$ ppm. В ответ на полученные побочные реакции производители усовершенствовали процесс тепловой стерилизации. В результате такого воздействия на риск произошло изменение взаимосвязанных последствий: уменьшение содержания ацетальдегида до 5 ppm и отсутствие случаев химического перитонита [23].

Источником риска есть и температура, и время хранения ПДР. В публикации Martin Erixon и соавт. (2004) указывается, что при хранении традиционного ПДР, содержащего 1,5% глюкозы, наблюдается существенное увеличение концентрации 3,4-ДГЕ при повышенных температурах: через 14 дней его концентрация была 11 ± 1 мкмоль/л при хранении при 5°C; 12 ± 1 мкмоль/л при хранении при 25°C; 16 ± 1 мкмоль/л при - 30°C; 24 ± 2 мкмоль/л при - 40°C; 38 ± 3 мкмоль/л при 60°C [24]. Те же авторы проводили исследования с традиционным ПДР, содержащим 2,5% глюкозы. При хранении этого раствора в течении 1 суток при температуре 25°C содержание 3,4-ДГЕ почти не увеличивалось, при 40°C – увеличение произошло на 5 мкмоль/л (от 13 до 18) и при хранении при 60°C – увеличение от 13 до 51 мкмоль/л [21].

Источником риска является также действие температурного фактора во время нагревания и охлаждения парового стерилизатора. Собственные исследования указывают на то, что на образование ПДГ влияет не только время и температура стерилизации, но и время нагрева парового стерилизатора до стерилизации и время охлаждения парового стерилизатора.

В асептическом производстве без термической стерилизации у ПДР еще больше

Таблица 1 - Потенциальные риски в технологическом процессе глюкозосодержащих растворов, связанные с pH и содержанием продуктов деградации глюкозы

Событие (инцидент, несчастный случай)	Источник риска	Потенциальное несоответствие, опасность	Ряд последствий		
			Последствие 1	Последствие 2	Последствие 3
Приготовление раствора					
Переокисление раствора	Хлористо- водородная кислота	5,0≤pH ≤ 5,4	Выпуск продукции с показателями, которые соответствуют спецификации	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
		pH ≤ 5,0	Несоответствие полупродукта требованиям спецификации при отсутствии в составе натрия гидроксида	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества полупродукта	-
Термическая стерилизация					
Перегрев парового стерилизатора во время его нагревания до достижения температуры стерилизации. Перегрев парового стерилизатора во время стерилизации. Перегрев растворов в паровом стерилизаторе после стерилизации.	Температура	Увеличенное образование ПДГ	Выпуск продукции с контролируемыми показателями, которые соответствуют спецификации	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
			Несоответствие продукта требованиям спецификации по контролируемому показателю 5-ОМФ (выше нормы)	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества продукции	—
			Выпуск продукции с увеличенным содержанием ПДГ, которые не контролируются методиками контроля качества (МКК)	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
Фильтрующая стерилизация					
Самые незначительные отклонения от установленных технологических параметров	Микроорга- низмы	Контаминация продукции микроорга- низмами	Несоответствие продукта требованиям спецификации по контролируемому показателю «Стерильность» (нестерильные образцы выявлены)	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества продукции	
			Выпуск продукции с показателями, которые соответствуют спецификации (нестерильные образцы не выявлены)	Возникновение инфекционного перитонита	Возможна смерть пациента
Хранение, транспортирование					
Повышенная температура хранения (t>25°C)	Температура	Увеличенное содержание 3,4- ДГЕ	Применение продукции с увеличенным содержанием ПДГ, которые не контролируюся МКК	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
Медицинское применение раствора для ПД в короткий срок после стерилизации раствора	Продолжи- тельность хранения продукции	Увеличенное содержание 3,4- ДГЕ	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ	

возникает источников рисков, связанных с недолговечностью фильтров, совместимостью раствора с материалом ПМ, давлением и скоростью потока жидкости во время фильтрации. Результатом даже незначительных отклонений от установленных технологических параметров может быть контаминация раствора микроорганизмами [25]. Последствием этого может быть нарушение главного показателя безопасности стерильных растворов «Стерильность» в некоторых образцах промышленной серии. Существует риск неопределения нестерильности серии, если произошла контаминация очень незначительного количества образцов. При неопределении нестерильности существует реальный риск инфекционного перитонита и даже смерть пациента.

В таблице 1 приведены потенциальные риски в технологическом процессе глюкозосодержащих растворов, связанные с рН, содержанием ПДГ и показателем «Стерильность».

Заключение

В производстве перитонеальных диализных растворов в зависимости от реакции среды, концентрации глюкозы, метода стерилизации и других факторов могут возникать разные риски, связанные с рН раствора, режимом термической стерилизации, температурой хранения и транспортировки, условиями стерилизующей фильтрации. Одним из главных последствий этих рисков есть увеличенное содержание продуктов деградации глюкозы в растворах для ПД, которые являются причиной химических перитонитов. Стерилизующая фильтрация не рассматривается реальной альтернативой термической стерилизации растворов для ПД, поскольку главным риском такой стерилизации может быть нестерильность образцов. Поэтому на этапе фармацевтической разработки на лабораторных сериях очень важно максимально изучить источники рисков, определить и описать риски, указать их возможные причины и последствия.

Литература

1. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 : видання офіційне. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 26 с.
2. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство = ISO 31000-2009. Risk management – Principles and guidelines. – Введ. 2010-12-21. – М. : Стандартинформ, 2012. – 19 с.
3. Сагайдак-Нікітюк, Р. В. Теоретичні засади управління екологічними ризиками фармацевтичних підприємств [Електронний ресурс] / Р. В. Сагайдак-Нікітюк, К. К. Голубцова // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2016. – № 1(4). – С. 42–47. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/texs_2016_1\(4\)_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/texs_2016_1(4)_7). – Дата доступу: 17.05.2016.
4. Карвер, М. Анализ рисков производства нескольких препаратов с учетом требований санитарных норм и научно обоснованных подходов [Електронний ресурс] / М. Карвер // Фармацевт. отрасль. – 2014. – Февр. (№ 1). – Режим доступа: http://promoboz.com/ru/view_article?id=22. – Дата доступа: 17.05.2016.
5. Рогачев, А. Ю. Управление рисками предприятия. Опыт фармацевтической компании [Електронний ресурс] / А. Ю. Рогачев // Проблемы анализа риска. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 30–38. – Режим доступа: http://www.dex.ru/riskjournal/2008/2008_5_4/30-38.pdf. – Дата доступа: 17.05.2016.
6. Спицкий, О. Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства [Електронний ресурс] / О. Р. Спицкий // Мед. бизнес : издат. дом : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.medbusiness.ru/440.php>. – Дата доступа: 17.05.2016.
7. Гудзь, Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н. И. Гудзь // Вестн. фармации. – 2015. – № 2. – С. 33–40.
8. Гудзь, Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов / Н. И. Гудзь // Вестн. фармации. – 2015. – № 4. – С. 63–70.
9. Гудзь, Н. И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозо-лактатных растворов для перитонеального диализа / Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Рецепт. – 2016. – № 1. – С. 14–25.
10. Гудзь, Н. И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138–144.
11. Гудзь, Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93–103.
12. European Pharmacopeia Online. – Режим доступа: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>. – Дата доступа: 17.05.2016.
13. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности : рук. для врачей / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – 2-е изд, перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 592 с.
14. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes / A. H. Gajjar [et al.] // Am. J. Surg. – 2007 Dec. – Vol. 194, N 6. – P. 872–875.
15. Mesotelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se [Electronic resource] / J. Witowski [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2003 Jul-Aug. – Vol. 23, N 4. – P. 381–390. – Mode of access: <http://www.pdiconnect.com/content/23/4/381.long>. – Date of access: 17.05.2016.
16. Identification and determination of α -dicarbonyl

- compounds formed in the degradation of sugars / T. Usui [et al.] // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2007 Oct. – Vol. 71, N 10. – P. 2465–2472.
17. Structure- and concentration-specific assessment of the physiological reactivity of α -dicarbonyl glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids / L. Distler [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2014 Aug. – Vol. 27, N 8. – P. 1421–1430.
 18. Peritoneal changes after exposure to sterile solutions by catheter / M. F. Flessner [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007 Aug. – Vol. 18, N 8. – P. 2294–2302.
 19. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2004 Jul-Aug. – Vol. 24, N 4. – P. 392–398.
 20. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats / Z. H. Zheng [et al.] // Kidney. Int. – 2002 Oct. – Vol. 62. – P. 1447–1453.
 21. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2005 Nov-Dec. – Vol. 25, N 6. – P. 583–590.
 22. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 : видання офіційне. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. – 315 с.
 23. Cytotoxic Glucose Degradation Products in Fluids for Peritoneal Dialysis / N. Adib [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 113–117.
 24. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2004 Jul-Aug. – Vol. 24, N 4. – P. 392–398.
 25. 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-Buxo // Adv. Perit. Dial. – 2012. – Vol. 28. – P. 126–130. – Mode of access: <http://www.documenter.com/d/The-Challenges-of-Heat-Sterilization-of-Peritoneal.pdf>. – Date of access: 18.05.2016.

Поступила 10.03.2016 г.

Прийнята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Likars'ki zasobi. Upravlinnia rizikami dlia iakosti [Medicinal preparations. Risk management for quality] (ICH Q9): nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011: vidannia ofitsiine. Kiev, Ukraine: Ministerstvo okhoroni zdorov'ia Ukraini; 2011. 26 p.
2. GOST R ISO 31000-2010. Menedzhment riska. Printsipy i rukovodstvo [Management of risk. Principles and management] = ISO 31000-2009. Risk management – Principles and guidelines. Vved 2010–12–21. Moscow, RF: Standartinform; 2012. 19 p.
3. Sagaydak-Nikityuk RV, Golubtsova KK. Teoretichni zasady upravlinnia ekologichnimi rizikami farmatsevtichnikh pidpriemstv [Theoretical bases of management of environmental risks of the pharmaceutical enterprises] [Elektronnyi resurs]. ScienceRise. Farmatsevtichni Nauki. 2016;(1(4)):42–7. Rezhim dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/textc_2016_1\(4\)_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/textc_2016_1(4)_7). Data dostupu: 17.05.2016.
4. Karver M. Analiz riskov proizvodstva neskol'kikh preparatov s uchedom trebovaniy sanitarnykh norm i nauchno obosnovannykh podkhodov [Risk analysis of production of several drugs taking into account demands of sanitary standards and evidence-based approaches] [Elektronnyi resurs]. Farmatsevt Otrastl'. 2014 Fevr;(1). Rezhim dostupa: http://promoboz.com/ru/view_article?id=22. Data dostupa: 17.05.2016.
5. Rogachev AYU. Upravlenie riskami predpriiatiia. Opyt farmatsevticheskoi kompanii [Risk management of the enterprise. Experience of the pharmaceutical company] [Elektronnyi resurs]. Problemy Analiza Riska. 2008;5(4):30–8. Rezhim dostupa: http://www.dex.ru/riskjournal/2008/2008_5_4/30-38.pdf. Data dostupa: 17.05.2016.
6. Spitskiy OR. Provedenie analiza riskov pri proektirovani i validatsii farmatsevticheskogo proizvodstva [Carrying out risk analysis at projection and validation of pharmaceutical production] [Elektronnyi resurs]. Med Biznes: izdat dom: [sait]. Rezhim dostupa: <http://www.medbusiness.ru/440.php>. Data dostupa: 17.05.2016.
7. Hudz NI. Obosnovanie sostava peritoneal'nykh dializnykh gliukozosoderzhashchikh rastvorov [Justification composition of peritoneal dialysis solutions containing glucose]. Vestn Farmatsii. 2015;(2):33–40.
8. Hudz NI. Spektrofotometricheskii analiz v razrabotke peritoneal'nykh dializnykh rastvorov [Spectrophotometric analysis in the development of peritoneal dialysis solutions]. Vestn Farmatsii. 2015;(4):63–70.
9. Hudz NI, Koritnyuk RS. Osobennosti razrabotki tekhnologii laboratornykh serii gliukozo-laktatnykh rastvorov dlia peritoneal'nogo dializa [Features of series of technology development laboratory glucose-lactate solutions for peritoneal dialysis]. Retsept. 2016;(1):14–25.
10. Hudz NI. Vliianie produktov degradatsii gliukozy na peritoneal'nuiu membranu [Influence of products of degradation of a glucose on a peritoneal membrane]. Retsept. 2014;(3):138–44.
11. Hudz NI. K voprosu o mekhanizme degradatsii gliukozy v peritoneal'nykh dializnykh rastvorakh [To a question of the mechanism of degradation of a glucose in peritoneal dialysis solutions]. Retsept. 2014;(4):93–103.
12. European Pharmacopeia Online. Rezhim dostupa: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>. Data dostupa: 17.05.2016.
13. Nikolaev AYU, Milovanov YuS. Lechenie pochechnoi nedostatochnosti [Treatment of a renal failure]: ruk dlia vrachei. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 592 p.
14. Gajjar AH, Rhoden DH, Kathuria P, Kaul R, Udupa AD, Jennings WC. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. Am J Surg. 2007 Dec;194(6):872–5.

15. Witowski J, Bender TO, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A et al. Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. *Perit Dial Int* [Internet]. 2003 Jul-Aug [cited 2016 May 17];23(4):381-90. Available from: <http://www.pdconnect.com/content/23/4/381.long>.
16. Usui T, Yanagisawa S, Ohguchi M, Yoshino M, Kawabata R, Kishimoto J et al. Identification and determination of α -dicarbonyl compounds formed in the degradation of sugars. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007 Oct;71(10):2465-72.
17. 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 Aug;27(8):1421-30.
18. Flessner MF, Credit K, Henderson K, Vanpelt HM, Potter R, He Z et al. Peritoneal changes after exposure to sterile solutions by catheter. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2294-302.
19. Erixon M, Lindén T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsbäck G et al. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. *Perit Dial Int*. 2004 Jul-Aug;24(4):392-8.
20. Zheng ZH, Anderstam B, Qureshi AR, Heimbürger O, Wang T, Södersten Pet al. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1447-53.
21. Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E et al. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs. *Perit Dial Int*. 2005 Nov-Dec;25(6):583-90.
22. Likars'ki zasobi. Nalezna virobniha praktika [Medicinal preparations. Good manufacturing practice]: nastanova CT-N MOZU 42-4.0:2015: vidannia ofitsiine. Kiev, Ukraine: Ministerstvo okhoroni zdorov'ia Ukraïni; 2015. 315 p.
23. Adib N, Shekarchi M, Hajimehdipoor H, Shalviri G, Shekarchi M, Imaninejada M. Cytotoxic Glucose Degradation Products in Fluids for Peritoneal Dialysis. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(1):113-7.
24. Erixon M, Lindén T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsbäck G et al. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. *Perit Dial Int*. 2004 Jul-Aug;24(4):392-8.
25. Hanrahan CT, Himmele R, Diaz-Buxo JA. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? *Adv Perit Dial* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 18];28:126-30. Available from: <http://www.docum-enter.com/d/The-Challenges-of-Heat-Sterilization-of-Peritoneal.pdf>.

Submitted 10.03.2016

Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:

Гудзь Н.И. – к.ф.н., доцент кафедры технологии лекарств и биофармации Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, Украина;

Коритнюк Р.С. – д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биофармации Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Украина.

Information about authors:

Hudz N.I. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Drug Technology & Biopharmacy of Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Ukraine;

Korytniuk R.S. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Chair of Pharmaceutical Technology & Biopharmacy of National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupik, Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 75, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, кафедра технологии лекарств и биофармации. Тел.: +38 (032) 276-85-84, e-mail: natali_gudz@ukr.net – Гудзь Наталья Ивановна.

Correspondence address: *Ukraine, 79010, Lvov, 75 Pekarskaya str., Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Chair of Drug Technology & Biopharmacy. Phone: +38 (032) 276-85-84. E-mail: natali_gudz@ukr.net – Hudz N.I.*