

УДК 543.544.743:615.11:615.07

С.В. Сур, О.І. Гризодуб*, С.М. Губарь, Д.А. Леонтьєв*, Н.М. Зволінська**

*Національний фармацевтичний університет**ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»***ДП «Державний експертний центр МОЗ України»***

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВІДТВОРЮВАНOSTI ЗНАЧЕНЬ R_f ПРИ ВИКОРИСТАННІ МЕТОДУ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В РАМКАХ ПРОГРАМ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Проведена порівняльна оцінка відтворюваності значень R_f для діючої речовини та домішок методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), отриманих в ході проведення трьох масштабних досліджень, в яких взяли участь кілька десятків лабораторій з контролю якості лікарських засобів у 2004-2008 рр. При порівнянні статистичних даних результатів проведених досліджень спостерігалась тенденція погіршення результатів відтворюваності значень R_f для всіх трьох груп лабораторій-учасниць (лабораторій територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств) майже в 2 рази. Відтворюваність значень R_f за об'єднаним стандартним відхиленням SD_{lab} тільки для лабораторій територіальних інспекцій з 2004 по 2008 р. погіршилася у 1,4 рази.

Моніторинг результатів відтворюваності значень R_f дозволив оцінити рівень компетентності лабораторій-учасниць ППТ при використанні методу ТШХ, недостатню ефективність проведення коригувальних дій лабораторіями для зазначеного методу та критичний стан контролю якості лікарських засобів методом ТШХ в цілому.

Ключові слова: контроль якості, лікарські засоби, програми професійного тестування лабораторій, тонкошарова хроматографія, відтворюваність, коефіцієнт утримування (R_f).

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) широко використовується для ідентифікації, напівкількісного визначення домішок та кількісного визначення діючих речовин у контролі якості лікарських засобів [1]. Крім того, ТШХ вважається одним з найоптимальніших методів для виявлення фальсифікованих лікарських засобів [2, 3], в тому числі з використанням значень R_f у різних системах рухомої фази.

Проведення систематичних досліджень відтворюваності значень R_f у вітчизняних лабораторіях з контролю якості лікарських засобів методом ТШХ становить великий інтерес. Результати таких досліджень дозволяють статис-

тично оцінити різницю у величинах R_f при проведенні контролю лікарських засобів у різних лабораторіях, що впливає на прийняття ними рішень про відповідність перевірених зразків вимогам специфікацій.

Значення цієї різниці, вираженої у значенні SD_{lab}, може бути використане як додатковий індикатор для оцінки загального рівня компетентності всіх лабораторій-учасниць ППТ та/або їх окремих груп (лабораторій територіальних державних інспекцій, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств) [4].

Крім того, результати цих досліджень є підставою для проведення коригувальних дій для поліпшення якості виконання аналізу методом ТШХ [4].

© Колектив авторів, 2013

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Оцінка відтворюваності значень R_f в 26 лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України вперше була проведена у 2004 р. в ході скринінгових досліджень 263 зразків для виявлення фальсифікованих таблеток ко-тримоксазолу (сульфаметоксазолу і триметоприму) методом ТШХ у двох різних системах рухомої фази [3]. По результатам цих досліджень була проведена статистична оцінка відтворюваності значень R_f в рамках однієї пластинки, між пластинами в одній лабораторії та міжлабораторної відтворюваності значень R_f [4].

За результатами оцінки відтворюваності значень R_f у цих дослідженнях було встановлено, що об'єднане за обома речовинами і методиками стандартне відхилення варіації значень R_f в різних лабораторіях SD_{lab} дорівнювало 0.11, і не перевищувало довірчий інтервал для ймовірності 95% [5] близько 0.22. Статистично незначуще розходження між двома лабораторіями дорівнювало $\sqrt{2} * 0.22 \approx 0.30$ [5]. Ця величина корелювала з середньою максимальною різницею величин R_f (0.40), характеризувала реальну можливу статистично незначущу різницю величин R_f у різних лабораторіях і підтверджувала некоректність введення, на той час, конкретних величин R_f для ідентифікації речовин в аналітично-нормативну документацію на лікарські засоби [4].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРИШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Актуальною задачею для оцінки рівня компетенції лабораторій з контролю якості лікарських засобів при використанні методу ТШХ є періодичний моніторинг відтворюваності значень R_f . Це важливо для розуміння того, як з часом змінюється рівень роботи лабораторій для отримання достовірних результатів ТШХ-визначення та наскільки ефективно проведення коригувальних дій для зазначеного методу.

Можливість проведення таких досліджень надають програми професійного тестування (ППТ) лабораторій [6].

Використання всіма учасниками стандартизованого протоколу досліджень, однакових тестових (ТЗ) та стандартних зразків (СЗ), однакового типу пластинок дозволяє отримати методом ТШХ великий масив порівняльних даних.

Зокрема, в ході проведення 6-го та 7-го раундів ППТ лабораторіями-учасниками були отримані результати напівкількісного визначення рівня домішок методом ТШХ відповідно у ТЗ декспантенолу (2006 р.) [7] та ТЗ малеїнової кислоти (2008 р.) [8].

Крім власне результатів визначення вмісту домішок, організатори ППТ також отримали у звітах лабораторій-учасників велику кількість даних значень R_f плям основної речовини ТЗ та домішок, що визначалися, які доцільно б було оцінити на відтворюваність значень R_f і порівняти отримані у дослідженні [4], 6-му [7] та 7-му [8] раундах ППТ значення SD_{lab} .

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою дослідження була оцінка загального рівня відтворюваності значень R_f всіма лабораторіями-учасниками ППТ-6 та ППТ-7, та порівняння цих результатів з результатами, отриманими у дослідженні 2004 р. [4].

Також було цікавим порівняти результати відтворюваності значень R_f у різних групах лабораторій-учасників ППТ (лабораторій територіальних інспекцій, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств), в т.ч. їх зміни у трьох вказаних дослідженнях.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході роботи оцінювалася відтворюваність значень R_f , отриманих при тестуванні ТЗ за двома методиками ТШХ, що були розроблені за монографіями Європейської фармакопеї (ЄФ):

А) Перевірка відтворюваності значень R_f проводилася для основної речовини – декспантенолу та домішки – 3-амінопропанолу на основі випробування «3-Амінопропанол» монографії «Декспантенол» [7].

Б) Перевірка відтворюваності значень R_f проводилася для основної речовини – малеїнової кислоти, домішки – фумарової кислоти та неідентифікованої домішки на основі випробування «Фумарова кислота» монографії «Малеїнова кислота» [8].

Випробування методом ТШХ проводилися із дотриманням положень загальних статей ДФУ 2.2.27. Тонкошарова хроматографія [9] та 2.2.46. Методи хроматографічного розділення [10].

Лабораторії-учасники проводили дослідження згідно протоколу, розробленого організаторами ППТ на основі наданої методики визначення вмісту домішки. Результати та проміжні дані заносили до наданих форм звітів.

Організаторами ППТ-6 були отримані звіти з результатами визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу у ТЗ декспантенолу методом ТШХ від 40 лабораторій-учасників, в тому числі: 19 лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств (ВФП), 13 лабораторій територіальних державних інспекцій (ТДІ) та 8 уповноваже-

них лабораторій, що здійснюють контроль якості лікарських засобів [7].

Організаторами ППТ-7 були отримані звіти з результатами визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти від 46 лабораторій-учасників, серед яких: були 24 лабораторії ВФП, 14

лабораторій ТДІ та 8 уповноважених лабораторій (УЛ), що здійснюють контроль якості лікарських засобів [8].

Статистична оцінка відтворюваності значень R_f проводилась на підставі отриманих експериментальних даних за всіма видами

Таблиця 1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ R_f ДЕКСПАНТЕНОЛУ ТА СУПРОВІДНОЇ ДОМІШКИ 3-АМІНОПРОПАНОЛУ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-6

№ з/п	Код лабораторії	R_f плям на хроматограмі*	
		Основна пляма декспантенол	Пляма домішки 3-амінопропанол
1	28	0,53	0,28
2	2	0,63	0,22
3	38	0,56	0,24
4	44	0,63	0,26
5	4	0,60	0,28
6	30	---	0,26
7	36	0,60	0,25
8	5	0,55	0,23
9	33	0,56	0,215
10	34	0,56	0,17
11	7	0,59	0,25
12	10	0,6	0,3
13	32	0,56	0,24
14	16	0,59	0,23
15	6	0,63	0,30
16	12	0,47	0,16
17	43	0,78	0,29
18	19	0,52	0,22
19	42	0,76	0,34
20	18	0,49	0,16
21	27	0,68	0,31
22	24	0,60	0,24
23	20	0,656	0,259
24	29	0,59	0,25
25	37	0,78	0,58
26	13	0,69	0,58
27	31	0,59	0,23
28	41	0,63	0,22
29	23	0,56	0,24
30	25	0,55	0,22
31	11	0,53	0,14
32	3	0,57	0,19
33	15	0,58	0,20
34	8	0,59	0,25
35	9	0,56	0,24
36	17	0,59	0,19
37	40	0,59	0,19
38	22	0,74	0,23
39	21	0,59	0,23
40	1	0,56	0,18

Примітки: * – кількість значущих цифр результатів, наведених у таблиці, відповідає наведеним у звітах учасників.

Таблиця 2

**ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДТВОРЮВАНOSTІ
ЗНАЧЕНЬ R_f ДЕКСПАНТЕНОЛУ ТА СУПРОВІДНОЇ ДОМІШКИ
3-АМІНОПРОПАНОЛУ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ**

Показник	Основна пляма декспантенол	Пляма домішки 3-амінопропанол
Кількість результатів	39	40
Середнє значення R_f	0,60	0,25
Інтервал значень R_f	0,47 – 0,78	0,16 – 0,58
Максимальна різниця R_f між пластинами	0,31	0,42
Стандартне відхилення значень R_f для кожної речовини (SD)	0,072	0,087
Відносне стандартне відхилення (RSD, %)	11,9	34,8
Загальне об'єднане стандартне відхилення за обома речовинами (SD_{tot})	0,08	

ТПХ-пластин, що використовували лабораторії-учасники, згідно підходів, описаних в [4].

У табл. 1 наведені значення R_f зі звітів лабораторій-учасників ППТ-6, при визначенні вмісту супровідної домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу.

Значення R_f необхідно визначати з точністю до сотих [4, 7]. Однак три лабораторії не дотримались даної вимоги. Лабораторії під кодами 20 та 33 надали значення R_f із точністю до тисячних, а лабораторія під кодом 10 надала значення R_f із точністю до десятих. Такі дані визначені як некоректні результати, вони позначені сірим кольором у таблиці 1.

Лабораторія під кодом 30 не отримала жодної плями на хроматограмі випробовуваного розчину, тоді як на хроматограмах розчинів порівняння плями спостерігались. Це могло бути пов'язано з помилкою при приготуванні випробовуваного розчину, помилкою при його нанесенні, неналежним встановленням пластинки до хроматографічної камери тощо.

На підставі одержаних первинних даних із таблиці 1, були розраховані загальні дані щодо відтворюваності значень R_f декспантенолу та супровідної домішки 3-амінопропанолу в різних лабораторіях, що наведені у таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що відносне стандартне відхилення значень R_f в різних лабораторіях (RSD, %) [5] для декспантенолу (11.9%) було майже в 3 рази менше, ніж для домішки – 3-амінопропанолу (34.8%). У той же час, абсолютні стандартні відхилення (SD) [5], з урахуванням приблизності такої оцінки, були майже однакові (0.072 та 0.087).

Максимальна різниця R_f між пластинами для декспантенолу була приблизно в 1,4 рази нижче, ніж для домішки – 3-амінопропанолу. Це пов'язано з більшою відносною похибкою вимірювання R_f при його низьких значеннях.

У таблиці 3 наведені значення R_f зі звітів лабораторій-учасників ППТ-7 при визначенні вмісту домішок: фумарової кислоти та неідентифікованої домішки в тестовому зразку малеїнової кислоти.

Під час тестування перед учасниками стояло завдання розрахунку значень коефіцієнту утримування (R_f) для плям, одержаних на хроматограмах. Аналіз звітів виявив існування проблем щодо розрахунку та надання значень R_f [8]. Незважаючи на зауваження [7] у попередньому раунді щодо необхідності визначення значення R_f з точністю до сотих, лабораторії-учасники під кодами (1, 8, 35, 39, 43, 50, 58) знову не дотримались даної вимоги. Лабораторія (під кодом 6) надала значення R_f більше 1, що фізично неможливо. Такі дані були визначені як некоректні результати, і вони позначені сірим кольором у таблиці 3.

На підставі одержаних первинних даних із таблиці 3, були розраховані загальні дані щодо відтворюваності значень R_f малеїнової кислоти, домішки фумарової кислоти та неідентифікованої домішки в різних лабораторіях, що наведені у таблиці 4.

Дані таблиці 4 підтверджують висновки, що були зроблені при аналізі таблиці 2. Зокрема, абсолютне стандартне відхилення SD [5] усіх сполук значно краще відтворюється, ніж відносне RSD [5]. Максимальна різниця R_f між пластинами для основної речовини була також нижча, ніж для домішок.

Результат загального об'єданого стандартного відхилення SD_{tot} (0,11), розрахованого за рівнянням (12) [4], був дещо гіршим у ППТ-7 у порівнянні з загальним результатом об'єданого стандартного відхилення SD_{tot} (0,08) у ППТ-6.

Порівняльні результати відтворюваності значень R_f , отримані різними групами учасників ППТ-6 та ППТ-7, наведені в таблиці 5.

Таблиця 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ R_f МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШКИ ФУМАРОВОЇ КИСЛОТИ ТА НЕІДЕНТИФІКОВАНОЇ ДОМІШКИ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-7

№ з/п	Код лабораторії	R_f плям на хроматограмі*		
		Пляма малеїнової кислоти	Пляма домішки фумарова кислота	Пляма невизначеної домішки
1	42	0,30	0,69	0,80
2	20	0,39	0,72	0,81
3	6	5,7	10,0	11,0
4	29	0,32	0,69	0,77
5	37	0,33	0,72	0,79
6	11	0,27	0,69	0,81
7	1	0,423	0,805	0,880
8	15	0,44	0,78	0,89
9	30	0,50	0,78	0,88
10	5	0,38	0,75	0,82
11	22	0,23	0,42	0,48
12	12	0,25	0,55	0,65
13	8	0,4	0,73	0,88
14	13	0,38	0,71	0,82
15	18	0,53	0,89	0,95
16	14	0,55	0,87	0,94
17	40	0,26	0,89	---
18	33	0,23	0,37	0,48
19	48	0,42	0,77	0,89
20	50	0,27	0,7	0,86
21	17	0,55	0,82	0,88
22	26	0,23	0,73	0,86
23	55	0,34	0,72	0,83
24	58	0,29	0,54	0,605
25	60	0,30	0,53	0,62
26	44	0,56	0,83	0,87
27	41	0,45	0,68	0,73
28	53	0,41	0,78	0,86
29	47	0,30	0,50	0,57
30	28	0,39	0,66	0,80
31	54	0,42	0,78	0,87
32	43	0,3	0,6	0,7
33	32	0,38	0,72	0,79
34	39	0,4	0,6	0,7
35	57	0,30	0,73	0,81
36	46	0,37	0,61	0,70
37	61	0,47	0,76	0,83
38	52	0,29	0,72	0,78
39	56	0,30	0,75	0,85
40	62	0,43	0,80	0,86
41	59	0,51	0,86	---
42	25	0,43	0,70	0,75
43	49	0,27	0,75	0,78
44	35	0,18	0,415	0,52
45	23	0,29	0,53	0,64
46	9	0,46	0,74	0,85

Примітки: * – кількість значущих цифр результатів та назви ТПХ-пластин, наведених у таблиці, відповідають наведеним у звітах учасників.

Таблиця 4

**ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДТВОРЮВАНOSTІ ЗНАЧЕНЬ
R_F МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШКИ ФУМАРОВОЇ КИСЛОТИ ТА
НЕІДЕНТИФІКОВАНОЇ ДОМІШКИ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-7**

Показник	Основна пляма малеїнова кислота	Пляма домішки фумарова кислота	Пляма неідентифікованої домішки
Кількість результатів	45	45	43
Середнє значення R _F	0,37	0,70	0,78
Інтервал значень R _F	0,18 – 0,56	0,37 – 0,89	0,48 – 0,95
Максимальна різниця R _F між пластинами	0,38	0,52	0,47
Стандартне відхилення значень R _F (SD)	0,098	0,125	0,120
Відносне стандартне відхилення (RSD, %)	26,71	17,92	15,41
Загальне об'єднане стандартне відхилення за трьома речовина- ми (SD _{tot})	0,11		

Таблиця 5

**ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВІДТВОРЮВАНOSTІ ЗНАЧЕНЬ R_F У ЛАБОРАТОРІЯХ
ТДІ, ЛАБОРАТОРІЯХ ВФП ТА УЛ В РАМКАХ ППТ-6, ППТ-7**

	Лабораторії ТДІ	Лабораторії підприємств	Уповноважені лабораторії
ППТ-6			
Стандартне відхилення значень R _F для основної речовини (SD _{дек})	0,070	0,085	0,023
Стандартне відхилення значень R _F для домішки 3-амінопропанолу (SD _{імп})	0,138	0,049	0,037
Об'єднане стандартне відхилення за обома речовинами (SD _{лаб}) у кожній групі	0,104	0,067	0,030
ППТ-7			
Стандартне відхилення значень R _F для основної речовини (SD _{імп})	0,118	0,097	0,071
Стандартне відхилення значень R _F для домішки фумарової кислоти (SD _{імп})	0,168	0,112	0,087
Стандартне відхилення значень R _F для неідентифікованої домішки (SD _{імп})	0,165	0,104	0,088
Об'єднане стандартне відхилення за трьома речовинами (SD _{лаб}) у кожній групі	0,150	0,105	0,082

Як видно з таблиці 5, об'єднане стандартне відхилення за обома речовинами (SD_{лаб}), розрахованого за рівнянням (11) [4], у ППТ-6 для лабораторій ТДІ (0,104) було майже в 3 рази вищим в порівнянні з результатами уповноважених лабораторій (0,030) і майже в 2 рази вище в порівнянні з результатами лабораторій ВФП (0,067).

Така ж залежність спостерігалася і для об'єданого стандартного відхилення за трьома речовинами (SD_{лаб}) у ППТ-7 для лабораторій ТДІ (0,150), що майже в 2 рази вище в порівнянні з результатами уповноважених лабораторій (0,082) і майже в 1,5 рази вище в порівнянні з результатами лабораторій ВФП (0,105).

Якщо ж порівняти результати відтворюваності значень R_F у кожній з груп між раундами

ППТ-6 та ППТ-7, то спостерігається погіршення результатів для всіх трьох груп лабораторій майже в 2 рази.

При порівнянні результатів відтворюваності значень R_F тільки для лабораторій ТДІ за об'єднаним стандартним відхиленням, починаючи з 2004 року [4], SD_{лаб} = 0,11, у ППТ-6 SD_{лаб} = 0,104, а у ППТ-7 SD_{лаб} = 0,150, можна спостерігати тенденцію погіршення результатів в 1,4 рази.

Погіршення результатів відтворюваності значень R_F за період з 2004 по 2008 роки свідчить, що несистематичне проведення програм ППТ, відсутність дієвої системи підвищення кваліфікації співробітників лабораторій, неефективне проведення коригувальних дій поступово призводять до погіршення рівня компетентності

лабораторій з контролю якості лікарських засобів в цілому за методом ТШХ. Така ситуація в масштабах країни може спричинити зменшення виявлення субстандартних та фальсифікованих лікарських засобів.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Результати проведених досліджень надають можливість зробити наступні загальні висновки:

1. Порівняння результатів трьох масштабних досліджень
2. (2004, 2006 та 2008 рр.) відтворюваності значень R_t за об'єднаним стандартним відхиленням SD_{lab} тільки для лабораторій ТДІ (нині – територіальні лабораторії Держлікслужби України) показало тенденцію погіршення результатів (збільшення SD_{lab} з 0,11 до 0,15).
3. В ході проведення 6-го та 7-го раундів ППТ
4. спостерігається погіршення результатів щодо відтворюваності значень R_t для всіх трьох груп лабораторій (ТДІ, ВФП та уповноважених лабораторій) майже в 2 рази (збільшення: SD_{lab} (для ТДІ) з 0,104 до 0,150; SD_{lab} (для ВФП) з 0,067 до 0,105; SD_{lab} (для УЛ) з 0,030 до 0,082).
5. Для характеристики відтворюваності величин R_t значно
6. більше підходить абсолютне стандартне відхилення (яке мало залежить від значень R_t і типу речовини), ніж відносне стандартне відхилення. Для дуже малих навантажень невизначеність величин R_t зростає.
7. Результати щодо відтворюваності значень R_t показали, що значення R_t легко змінюються залежно від умов проведення експерименту. Тому на даний час неможливо використовувати конкретні значення R_t для ідентифікації речовин без використання стандартних зразків цих речовин в аналітично-нормативній документації тобто в (методах контролю якості лікарського засобу (МКЯ ЛЗ).
8. У якості коригуючих дій терміново необхідно запровадити систему регулярного підвищення кваліфікації співробітників лабораторій з контролю якості лікарських засобів щодо виконання вимог ДФУ у проведенні досліджень з використанням методу ТШХ; використання стандартизованих ТШХ пластин; врахування факторів, що впливають на процес хроматографування; вміння правильно проводити розрахунки значень коефіцієнту утримування (R_t) та надавати коректні значення R_t .

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Георгиевский В.П. Тонкослойная хроматография // В. П. Георгиевский, А. Ю. Куликов, Г. В. Георгиевский / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах на русском языке / Под ред. В. П. Георгиевского – Х. : изд-во «НТМТ» 2011, — Т. 2. — С. 487-611.
2. Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). — World Health Organization, Geneva, 1999. — 61 p.
3. Сур С. В. Исследование таблеток котримоксазола с целью выявления на рынке Украины фальсифицированных лекарственных средств / С. В. Сур, Н. Н. Зволинская, И. В. Пилипенко, С. О. Чикалова // Провизор. — 2005. — № 7. — С. 25–27.
4. Сур С. В. Оценка воспроизводимости величин R_t в различных лабораториях / С. В. Сур, С. О. Чикалова, Н. Н. Зволинская, А. И. Гризодуб // Фармаком. — 2006. — № 1/2. — С. 58–67.
5. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х. : РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
6. Сур С. В. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств // С. В. Сур, Н. Н. Зволинская / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах на русском языке / Под ред. В. П. Георгиевского – Х. : изд-во «НТМТ», 2011, — Т. 3. — С. 1177–1219.
7. Результати визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії в рамках програм професійного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь [и др.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. Ч № 6 (14). — С. 4–11.
8. Результати визначення домішок у тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії учасниками 7-го раунду програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь [и др.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — № 3 (23). — С. 21–30.
9. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Хар-

ків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с., ISBN 966-96478-1-9.

10. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фар-

макопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с., ISBN 978-966-96478-3-2.

УДК 543.544.743:615.11:615.07

С.В. Сур, А.И. Гризодуб, С.Н. Губарь, Д.А. Леонтьев, Н.Н. Зволинская
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ЗНАЧЕНИЙ R_f ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В РАМКАХ
ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ
ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Проведена сравнительная оценка воспроизводимости значений R_f для действующего вещества и примесей методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), полученных в ходе проведения трех масштабных исследований, в которых приняли участие несколько десятков лабораторий по контролю качества лекарственных средств в 2004-2008 гг. При сравнении статистических данных результатов проведенных исследований наблюдалась тенденция ухудшения результатов воспроизводимости значений R_f для всех трех групп лабораторий-участниц (лабораторий территориальных государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств, уполномоченных лабораторий и лабораторий отечественных фармацевтических предприятий) почти в 2 раза. Воспроизводимость значений R_f по объединенным стандартным отклонениям SD_{lab} только для лабораторий территориальных инспекций с 2004 по 2008 г. ухудшилась в 1,4 раза. Мониторинг результатов воспроизводимости значений R_f позволил оценить уровень компетентности лабораторий-участниц ППТ при использовании метода ТСХ, недостаточной эффективности проведения корректирующих действий лабораториями для данного метода и критическое состояние контроля качества лекарственных средств методом ТСХ в целом.

Ключевые слова: контроль качества, лекарственные средства, программы профессионального тестирования лабораторий, тонкослойная хроматография, воспроизводимость, коэффициент удерживания (R_f).

UDC 543.544.743:615.11:615.07

S. V. Sur, A. I. Grizodub, S. M. Gubar', D. A. Leontiev, N. M. Zvolinskya
THE COMPARATIVE EVALUATION OF THE REPRODUCIBILITY OF VALUES R_f
USING THE METHOD OF THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE PROFESSIONAL
PROGRAMS TEST LABORATORIES FOR DRUG QUALITY CONTROL

The comparative evaluation of the reproducibility of values R_f for the active substance and impurities by thin-layer chromatography (TLC) was carried out in the course of the three large-scale studies in which participated the dozens of laboratories for quality control of drugs in 2004-2008. When comparing the statistical results of the research observed trend of deterioration of the results of the reproducibility of values R_f for all three groups of participating laboratories (laboratories of the territorial state inspections for quality control of drugs, authorized laboratories and laboratories domestic pharmaceutical companies) is almost 2 times. Reproducibility of values R_f for the combined standard deviations SD_{lab} for laboratories of the territorial state inspections from 2004 to 2008 years deteriorated by 1.4 times.

Monitoring the results of reproducibility of values R_f allowed to estimate level of competence the of laboratories-participants PPT when using the method TLC, lack of effectiveness of the corrective actions for the laboratories and for the method, and the critical condition of the quality control of drugs by method TLC as a whole.

Key words: a quality control, drugs, the professional programs of tests laboratories, thin-layer chromatography, reproducibility, retardation factor (R_f).

Адреса для листування:
 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
 кафедра управління якістю
 Тел.: 68-56-71,
 E-mail: gubarsn@mail.ru

Надійшла до редакції:
 05.04.2013