

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МАТЕРІАЛИ
VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ з МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ В ФАРМАЦІЇ

м. Харків,
17 травня 2013 р.

УДК 615.1

Редакційна колегія:

Головний редактор: чл.-кор. НАН України, проф. Черних В.П.

Заступник головного редактора: проф. Коваленко С.М.

Відповідальний секретар: доц. Лебединець В.О.

Члени редакційної колегії: проф. Підпружников Ю.В., проф. Гризодуб О.І.,
проф. Андрюкова Л.М., проф. Алмакаєва Л.Г., доц. Пасічник М.Ф.,
доц. Мешковський А.П.

Управління якістю в фармації: Матеріали VII Наук.-практ. конф., Харків, 17 травня
2013 р. / М-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. ун-т. – Х., 2013. – 184 с.

Збірник містить матеріали VII Науково-практичної конференції з міжнародною
участю "Управління якістю в фармації". Матеріали містять узагальнені результати
досліджень у напрямку теоретичних та практичних аспектів управління, забезпечення і
контролю якості в фармації, сучасних підходів до забезпечення якості на підприємствах з
виробництва лікарських засобів, лабораторіях, дослідницьких центрах та інших організаціях
фармацевтичного профілю. Представлені результати досліджень, пов'язаних з різними
аспектами якості фармацевтичної продукції, у тому числі – стосовно валідації процесів
виробництва і контролю якості, кваліфікації виробничого й вимірювального обладнання,
стандартизації готових лікарських засобів та активних фармацевтичних інгредієнтів,
підготовки кадрів для фармацевтичної галузі в сфері якості, проведення внутрішніх аудитів
(самоінспекцій), регламентації діяльності уповноважених осіб з якості, застосування
методології оцінки й керування ризиками для якості, реалізації процесного підходу при
формуванні фармацевтичних систем якості тощо.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність фактів, статистичних та інших даних, структуру і стиль викладення
інформації, точність формулювань та висновки несуть відповідальність автори матеріалів.

Упорядники: С.М. Коваленко, В.О. Лебединець

Матеріали збірника друкуються згідно із рішенням Вченої ради
Національного фармацевтичного університету (протокол № 9 від 29 квітня 2013 р.)

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРА "ЛИНЕЙНОСТЬ" В ХОДЕ ПРОЦЕДУРЫ
ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ
В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ**

Клименко Л.Ю., Петюнин Г.П., Костина Т.А.*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

***Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков**

Согласно международным руководствам по валидации биоаналитических методик для определения линейности предполагается построение калибровочной кривой с использованием той же биологической матрицы, для которой разрабатывается методика, для 6 – 8 (U.S. FDA, 2001), 6 и более (EMA, 2011; SWGTOX, 2012), 5 (UNODC, 2009) концентрационных уровней. Документы SWGTOX и UNODC требуют для каждого концентрационного уровня приготовления 5 растворов с использованием различных источников биологической матрицы, документы FDA и EMA требований к количеству растворов не предъявляют.

Задавшись вопросом, не являются ли требования SWGTOX избыточно жесткими, мы провели определение линейность на примере УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови (Болотов В. В. и др., 2011) в соответствии с требованиями руководства SWGTOX, и показали динамику изменений метрологических характеристик полученных линейных зависимостей при уменьшении количества концентрационных уровней (от 7 до 5) и повторов для каждого уровня (от 5 до 3).

Методика: 100,00 мл крови заливают 50,00 мл 10% водного раствора кислоты трихлоруксусной, перемешивают и оставляют на 1 час при постоянном перемешивании. Смесь центрифигируют (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.), сливают надосадочную жидкость, доводят ее объем до 100 мл водой очищенной, проверяют pH (должно равняться 2) и трижды экстрагируют хлороформом порциями по 15,00 мл. Полученные хлороформные извлечения отделяют и в дальнейшем не исследуют. Водный слой подщелачивают 50% раствором натрия гидроксида до pH = 11 и трижды экстрагируют хлороформом порциями по 15,00 мл (при образовании стойких эмульсий применяют центрифугирование (в течение 5 мин. при 5000 об./мин.)). «Щелочные» хлороформные извлечения объединяют и фильтруют через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 50,0 мл, доводят объем хлороформом до метки. Далее проводят исследование в двух вариантах:

1) 20,00 мл полученного хлороформного извлечения упаривают на водяной бане при температуре 80°C до полного удаления органического слоя. Сухой остаток растворяют в 10,00 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной. После тщательного перемешивания измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 262 нм на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

2) 20,00 мл полученного хлороформного извлечения упаривают на водяной бане при температуре 80°C до полного удаления органического слоя; сухой остаток растворяют в ~0,5 мл хлороформа и количественно наносят на линию старта хроматографической пластины «Sorbfil» ПТСХ-ПВ (пластины предварительно обрабатывают 0,1 моль/л раствором калия гидроксида в метаноле, а затем высушивают при 110°C в течение 30 мин.) полосой шириной 2 см. Рядом наносят 10 мкл стандартного хлороформного раствора доксиламина сукцината (концентрация 1 мг/мл) в точку ("свидетель"). Пластины дважды элюируют в хлороформе. После высушивания пластины элюируют в системе растворителей хлороформ – метанол (90:10), высушивают, проявляют полосу «свидетеля» реактивом Драгендорфа и наблюдают пятно коричневого цвета в зоне R_f 0,5 – 0,7. С помощью скальпеля напротив пятна

«свидетеля» с пластины тщательным образом снимают сорбент с площади 3 см × 1 см в стеклянный флакон. Во флакон добавляют 10,00 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и встрихивают в течение 5 мин., после чего фильтруют в мерную колбу емкостью 10,0 мл и доводят объем раствора через фильтр («красная лента») растворителем до метки. После тщательного перемешивания измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 262 нм на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Для построения калибровочного графика применяли нормализованные координаты (Гризодуб А. И. и др., 2004, 2006). При выборе аналитического диапазона методики исходили из значения минимальной зафиксированной токсической концентрации доксиамина в крови (Köppel et al., 1987) – 250 мкг/л. При этом за 100% принимали концентрацию, превышающую минимальную токсическую в 2 раза, – 500 мкг/л, а для построения графика выбрали значения 25, 50, 75, 100, 125, 150 и 175%, т. е. нижняя граница диапазона – концентрация, являющаяся в 2 раза меньшей чем минимальная токсическая (125 мкг/л). Для приготовления калибровочных образцов использовали пять различных источников модельной крови.

Результаты представлены в таблице.

Таблица

Метрологические характеристики линейных зависимостей, полученных при определении параметра «линейность» для УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиамина в крови

<i>Характеристика</i>	<i>Вариант 1</i>				<i>Вариант 2</i>			
	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>25</i>	<i>15</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>25</i>	<i>15</i>
<i>m</i>	35	21	25	15	35	21	25	15
<i>n</i>	33	19	23	13	33	19	23	13
<i>х̄</i>	97,33	97,33	98,93	98,93	97,33	97,33	98,93	98,93
<i>ȳ</i>	87,65	86,19	88,84	87,94	96,55	94,75	98,07	96,96
<i>a</i>	10,12	11,10	10,09	11,65	1,308	2,518	1,328	3,256
<i>b</i>	0,797	0,771	0,796	0,771	0,979	0,948	0,978	0,947
<i>s_a</i>	2,079	2,654	2,432	3,264	2,567	3,291	3,004	4,039
<i>s_b</i>	0,019	0,024	0,021	0,029	0,024	0,030	0,026	0,036
<i>t(95%, v)</i>	2,035	2,093	2,069	2,160	2,035	2,093	2,069	2,160
<i>Δa</i>	4,230	5,555	0,044	7,052	5,222	6,888	6,214	0,077
<i>Δb</i>	0,039	0,051	5,032	0,062	0,048	0,063	0,055	8,726
<i>r</i>	0,99070	0,99070	0,99179	0,99110	0,99061	0,99052	0,99170	0,99097
<i>s₀</i>	5,569	5,506	5,984	6,220	6,875	6,827	7,390	7,696
<i>s_y</i>	40,32	39,44	45,80	45,03	49,53	48,45	56,27	55,31
<i>R_c</i>	0,99042	0,99020	0,99143	0,99041	0,99032	0,99002	0,99134	0,99027

Приведенные в таблице данные наглядно показывают, что руководство SWGTOX выдвигает излишне строгие требования к количеству концентрационных уровней и повторов для каждого уровня и при некотором их уменьшении не происходит существенного изменения значений метрологических характеристик линейных зависимостей, при этом затраты времени снижаются как минимум вдвое (с ~36 ч до ~16 ч).

Таким образом, считаем целесообразным при последующих экспериментах выполнять построение калибровочной кривой для 5 концентрационных уровней и готовить для каждого уровня 3 раствора с использованием различных источников биологической матрицы.

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ	64
<i>Здорик О.А., Штрімайтіс О.В., Прокопець В.В., Валієв А.Х.*, Георгіянць В.А.</i>	64
МОТИВАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ НА ПРИОБРЕТЕНИЕ ОТС ПРЕПАРАТОВ	65
<i>Зиямухамедова Р.М., Зайнутдинов Х.С.</i>	65
ІЗУЧЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ХАНДЕЛИ ВОЛОСОЛИСТНОЙ И МАЗИ "ХАНДЕЛИ" ПРОТИВОВОСПАЛІТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВІЯ	66
<i>Зиямухамедова М.М., Алиев Х.У., Назарова З.А.</i>	66
СТАНДАРТИ ISO 9000 ЯК СКЛАДОВА ЧАСТИНА ВПРОВАДЖЕННЯ ПРАВИЛ GMP НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ	67
<i>Ігнатенко С.В., Макарова О.Є.*</i>	67
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕВИЩА ДЕВЯСИЛА ВЫСОКОГО	69
<i>Каденова М.К., Кунанбаева Г.С., Бевз Н.Ю.*</i>	69
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ СИНТЕТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ НА ПРИКЛАДІ МОЛЕКУЛ У РЯДУ 4-Н-АЛКІЛ І 4-О-АРИЛ ЗАМІЩЕНИХ ХІНАЗОЛІНІВ	70
<i>Капустяньский І.Ю., Євсеєва Л.В., Коваленко С.М.</i>	70
О ПРОБЛЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	71
<i>Каткова А.Д., Киричина І.А., Солонинина А.В.</i>	71
ВДОСКОНАЛЕННЯ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ В УКРАЇНІ ЯК СКЛАДОВОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ	72
<i>Кицюк Н.І., Мурашко А.М.*</i>	72
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРА "ЛИНЕЙНОСТЬ" В ХОДЕ ПРОЦЕДУРЫ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ	73
<i>Клименко Л.Ю., Петюнин Г.П.*, Костина Т.А.</i>	73
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧASNОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВUЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ	75
<i>Коваленко С.в.М.</i>	75
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗДРАВПУНКТАХ ОРГАНИЗАЦИЙ	76
<i>Козлова М.С., Солонинина А.В., Одегова Т.Ф.</i>	76
РОЛЬ АНАЛИЗА ЗАТРАТ В РАМКАХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	78
<i>Комаров И.А.</i>	78
ПРОГНОЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ МЕРНОЙ ПОСУДЫ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА	79
<i>Комарова Ю.А., Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И.</i>	79
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРИРОДНОЇ СИРОВИНІ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ	81