

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.07:543.24:54.062:547.475.2

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЯКІ МІСТЯТЬ КИСЛОТУ АСКОРБІНОВУ

О.А.Євтіфєєва, О.А.Здорик, В.А.Георгіянц, К.Л.Косяченко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати тестування існуючих методик контролю якості простих порошків аптечного виготовлення, що містять кислоту аскорбінову. Проведена валідація аналітичних методик відповідно до вимог ДФУ.

Незважаючи на скорочення обсягів виробництва екстемпоральних лікарських засобів, значним попитом користуються прості порошки з кислотою аскорбіною такого складу: Rp.: Acidі ascorbіnicі 0.1; 0.2; 0.5; 1.0.

Для перевірки якості екстемпоральних ліків в аптечних закладах здійснюють внутрішньоаптечний контроль, який складається з декількох видів контролю, одним з яких є хімічний контроль [5, 8]. Хімічний контроль порошків екстемпорального виготовлення полягає в ідентифікації та кількісному визначенні інгредієнтів. Тому метою даної роботи є підбір найбільш коректних методик якісного та кількісного визначення кислоти аскорбінової в простих порошках аптечного виготовлення.

За результатами аналізу літературних джерел для валідації реакцій ідентифікації кислоти аскорбінової були обрані реакції з срібла нітратом та йодом [6, 7]. Для кількісного визначення аскорбінової кислоти в екстемпоральних лікарських засобах звичайно застосовують титриметричні методи. Найбільш поширеними методами кількісного визначення кислоти аскорбінової є: йодометричний, алкаліметричний, йодохлориметричний та йодатометричний [6, 7]. Перед проведенням валідації всі методики були адаптовані відповідно до особливостей проведення аналізу в аптечних умовах та узгоджені з вимогами ДФУ [3].

Експериментальна частина

Ідентифікація

А. Відважують 0,01 г порошку кислоти аскорбінової, додають 3-5 крапель *води Р* і 2-3 краплі розчину *срібла нітрату Р*. Утворюється осад сірого кольору.

В. Відважують 0,01 г порошку кислоти аскорбінової, додають 3-5 крапель *води Р* і 1 краплю 0,05 М розчину йоду. Спостерігається знебарвлення розчину йоду.

Валідацію методик якісного визначення проводили в умовах лабораторії шляхом відтворення досліду за наведеними вище методиками для серії зразків субстанції в концентраційному діапазоні 80% — 120% відносно маси порошку для аналізу [3, 11]. Результати дослідів порівнювали з результатами, які давали контрольний (плацебо) та стандартний зразки. Особливу увагу приділяли таким валідаційним параметрам як чутливість та достовірність результату у ході досліджень встановлювали межу визначення реакцій (відкриваємий мінімум γ).

Кількісне визначення

1. Метод йодометричного визначення кислоти аскорбінової. У колбу для титрування відважують частину порошку масою 0,05 г (т.н.), розчиняють у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл розчину крохмалю *Р* і титрують 0,05 М розчином йоду до синього забарвлення; 1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

2. Метод алкаліметричного визначення кислоти аскорбінової. У колбу для титрування відважують 0,1 г порошку кислоти аскорбінової, розчиняють у 10-15 мл *води Р*, додають 1-2 краплі розчину фенолфталеїну *Р* і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення; 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,01761 г кислоти аскорбінової.

3. Метод йодохлориметричного визначення кислоти аскорбінової. Розчиняють 0,05 г порошку кислоти аскорбінової у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл розчину крохмалю *Р* і титрують 0,05 М розчином йодомонохлориду до синього забарвлення. 1 мл 0,05 М розчину йодомонохлориду відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

4. Метод йодатометричного визначення кислоти аскорбінової. Розчиняють 0,05 г порошку кислоти аскорбінової у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл 2% розчину кислоти хлористоводневої, 0,5 мл 1% розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю та повільно титрують 0,0167 М розчином калію йодату до стійкого світло-синього забарвлення; 1 мл 0,0167 М розчину калію йодату відповідає 0,008824 г кислоти аскорбінової.

Таблиця 1
Критерії прийнятності валідаційних характеристик
для методик кількісного визначення

Критерії прийнятності	Прописана маса простого порошку, г			
	0,1	0,2	0,5	1,0
Допуски вмісту за АНД, %	±10	±10	±5	±3
max Δ _{As} , %	3,2	3,2	1,6	0,96
max δ _{RL(80, 120)} , %	2,14	2,14	1,07	0,64
max S ₀ , %	1,0433	1,0433	0,5216	0,3130
min r	0,9988	0,9988	0,9993	0,9997
RSD range	21,9577	21,9577	14,6385	14,6385
max a	5,12	5,12	2,56	1,536

Вміст кислоти аскорбінової (X_i) у процентах (%) розраховували за загальновідомою формулою [6, 7].

Перед титруванням наважок вітаміну С визначали точну концентрацію титрованих розчинів. Розраховували номінальний об'єм титрування та експериментально визначали кількість титранту, яка витрачається на титрування без додавання кислоти аскорбінової (об'єм контрольного дослід) [4, 2].

Взяття наважок для титрування та діапазон визначення методик. У кожній лабораторії брали по 15 точних наважок субстанції кислоти аскорбінової у концентраційному діапазоні 80-120% у залежності від маси, яку беруть для аналізу за методикою, а саме по три наважки для концентрацій 80%, 90%, 100%, 110% та 120%.

Для виконання дослідів використовували субстанцію кислоти аскорбінової виробництва Китаю, поставник "Northeast Gen.", ООО "Исток-плюс" ЛТД, (номер серії 200512039), яка відповідає вимогам ДФУ. У роботі використовували мірний посуд класу А, аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, реактиви та титровані розчини, що відповідають вимогам ДФУ.

Результати та їх обговорення

Кожне випробування на ідентифікацію відтворювали по 10 разів для кожного зразка для концентрацій 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, порівнюючи з результатами контрольного та стандартного зразків. За результатами експериментального вивчення методик зі срібла нітратом та йодом встановлено, що дані методики в умовах двох лабораторій дозволяють отримати достовірний результат ідентифікації кислоти аскорбінової в концент-

раційному діапазоні, що беруть для аналізу. Результати контрольних дослідів зі зразками плацебо та стандарту підтвердили можливість використання наведених методик для ідентифікації кислоти аскорбінової у порошках. Відкриваємий мінімум γ для реакцій а і б склав 0,0008 г та 0,00005 г відповідно.

Для вивчення методик кількісного визначення спочатку були розраховані критерії прийнятності валідаційних характеристик у залежності від норм відхилень, які наведені в АНД [8]. При розрахунку критеріїв прийнятності до уваги брали вимоги ДФУ, а також рекомендації Європейської фармакопеї щодо валідації титриметричних аналітичних методик (табл. 1) [2, 3, 8-11].

Прогноз невизначеності дослідів. При розрахунку невизначеності пробопідготовки обраних титриметричних методів враховували невизначеність встановлення молярності титранту для п'яти повторюваних процедур n=5 ΔC_{Mpp}; невизначеність пробопідготовки самої методики, яка складається з невизначеності зважування Δ_m та невизначеності встановлення об'єму титранту ΔV_T (табл. 2) [3, 4, 8-14]. Загальний прогноз невизначеності розраховували за формулою:

$$\Delta_X = \sqrt{\Delta_{C_{Mpp}}^2 + \Delta_m^2 + \Delta_{V_T}^2}.$$

Попередня оцінка невизначеності методик показала, що алкаліметричний метод характеризується найменшою прогнозованою невизначеністю аналізу. Всі методи відповідають вимогам до критичних значень невизначеності аналізу для порошків з прописаною масою кислоти аскорбінової 0.1, 0.2, та 0.5. Що стосується критеріїв невизначеності аналізу для порошку з масою 1.0, то прогнозовані значення невизначеності йодометричного, йодохлориметричного та йодатометричного методів незначно перевищують допустимий критерій (max Δ_{As} = 0,96%). Встановлення значень поправкових коефіцієнтів для титрованих розчинів проводили у кожній лабораторії окремо, користуючись методиками, наведеними в ДФУ та ДФ XI (розчин йодомонохлориду); результати наведені в табл. 3 [1, 3, 4].

Валідацію аналітичних методик проводили за стандартною процедурою [2, 3, 4]. Одержані результати валідаційних характеристик для титриметричних методів кількісного визначення кислоти аскорбінової наведені у табл. 4.

Як видно з табл. 4, вимоги одночасної статистичної незначущості величин /a/ та /b-1/ не викону-

Таблиця 2

Невизначеність пробопідготовки методик

Метод титрування	Прогноз невизначеності встановлення титру (n=5), %	Прогноз невизначеності пробопідготовки методики, %	Загальний прогноз невизначеності аналізу, %
Йодометричний	0.18	0.95	0.97
Алкаліметричний	0.10	0.90	0.91
Йодохлориметричний	0.23	0.94	0.97
Йодатометричний	0.21	0.94	0.97

Таблиця 3

Визначення поправкового коефіцієнту до молярності стандартних розчинів

Параметри встановлення поправкового коефіцієнту	0,05 М розчин йоду		0,1 М розчин натрію гідроксиду		0,05 М розчин йоду монохлориду		0,0167 М розчин калію йодату	
	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2
Середнє значення, K	1.0040	1.0103	1.0031	0.9967	1.0044	0.9967	1.0152	1.0052
Відносний довірчий інтервал середнього значення, Δst (%)	0.15	0.16	0.18	0.14	0.23	0.22	0.2	0.17
Відповідність вимогам ДФУ: $\Delta st \leq 0.2$								

ються майже для всіх методів, окрім йодометричного (у лаб. 1) та йодатометричного (у лаб. 2). У той же час отримані результати задовольняють вимогам практичної прийнятності лінійної залежності для порошків масою 0,1 г та 0,2 г з допуском вмісту $\pm 10\%$, а також задовольняють вимогам до параметрів статистичної незначущості при визначенні прецизійності і правильності методів. Отже, всі відвалідовані методи можуть використовуватися при хімічному аналізі простих порошків з кис-

лотою аскорбіновою масою 0,1, 0,2 г. Що стосується можливості використання даних методів для кількісного визначення кислоти аскорбінової у порошках масою 0,5 г (допуск вмісту $\pm 5\%$), то в даному випадку згідно з визначеними валідаційними характеристиками для аналізу допустимо використовувати алкаліметричний, йодометричний та йодатометричний методи. Для аналізу порошків з масою 1,0 г не можна використовувати жоден з досліджуваних методів, оскільки отримані

Таблиця 4

Вивчення валідаційних характеристик титриметричних методів визначення аскорбінової кислоти

Валідаційні параметри	Йодометричний метод		Алкаліметричний метод		Йодохлориметричний метод		Йодатометричний метод	
	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2
Вивчення точності та правильності								
Z , %	100.23	100.45	100.37	99.83	101.39	101.66	99.62	99.77
S_z , %	0.6766	0.2637	0.4922	0.6083	0.5242	0.4247	0.8499	0.5827
Δ_z , %	1.1917	0.4645	0.8669	1.0714	0.9233	0.7480	1.4969	1.0263
δ , %	0.23	0.45	0.37	0.17	1.39	1.66	0.38	0.23
Вивчення лінійності								
b	0.9870	0.9994	1.0269	1.0267	1.0401	1.0203	1.0204	1.00896
S_b	0.0131	0.0048	0.0058	0.0083	0.0083	0.0080	0.0136	0.0111
$(b-1)$	-0,0130	-0,0006	0,0269	0,0267	0,0401	0,0203	0,0204	0,0089
Критерій статистичної невизначеності b ($ b-1 \leq 1,02 \times S_b$)								
	$\leq 0,0133$	$\leq 0,0049$	$\leq 0,0059$	$\leq 0,0085$	$\leq 0,0085$	$\leq 0,0081$	$\leq 0,0139$	$\leq 0,0113$
	викон.	викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	викон.
a	1.0298	0.5086	2.2815	2.7907	2.5693	0.3585	2.3830	1.1014
S_a	1.3277	0.4886	0.5827	0.8434	0.8395	0.8064	1.3899	1.1238
Критерій статистичної невизначеності a ($ a \leq 1,02 \times S_a$)								
	$\leq 1,3543$	$\leq 0,4984$	$\leq 0,59$	$\leq 0,86$	$\leq 0,86$	$\leq 0,82$	$\leq 1,42$	$\leq 1,15$
	викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	викон.	не викон.	викон.
S_o	0.7184	0.2657	0.3135	0.4538	0.4563	0.4355	0.7675	0.6149
r	0.9989	0.9998	0.9998	0.9996	0.9996	0.9996	0.9988	0.9992
Критерій значення величин $\delta_{RL 80}$ та $\delta_{RL 120}$ для допусків вмісту $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 3\%$. $\delta_{RL 80, 120(\pm 10)}=2,14\%$; $\delta_{RL 80, 120(\pm 5)}=1,07\%$; $\delta_{RL 80, 120(\pm 3)}=0,64\%$								
$\delta_{RL 80}$, %	-0,01	-0,69	0,16	0,82	0,79	1,58	0,94	0,48
$\delta_{RL 120}$, %	-0,44	-0,48	0,79	0,35	1,87	1,73	0,05	0,02
Вивчення відтворюваності								
Z_{intra} , %	100.34		100.10		101.53		99.70	
SD_z , %	0.5253		0.6191		0.4895		0.7356	
Δ_{intra} , %	0.3263		0.3846		0.3041		0.4569	

результати одночасно не відповідають розрахованим валідаційним критеріям (табл. 1 і 4): $\delta_{RL} 80, 120 \leq 0.64\%$; $S_0 \leq 0.3130\%$; $r \leq 0.9997$; $\Delta_{As} \leq 0.96$, розрахунок яких залежить від значення допуску вмісту $\pm 3\%$.

Отримані експериментальні дані свідчать про дуже жорсткі вимоги до допусків вмісту діючих речовин у порошках аптечного виготовлення, а не про неспроможність за допомогою досліджених методик контролювати якість препаратів. За загальною статтею ДФУ "Приготування порошоків "ex tempore"" відхилення вмісту діючих речовин мають становити не більше $\pm 10\%$ від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті [3]. Таке відхилення дозволяє зважити невизначеність приготування лікарського засобу з урахуванням технологічних аспектів виготовлення простих дозованих порошоків в умовах аптеки [5]. Отже, за наказом МОЗ України №626 норми відхилень вмісту інгредієнтів в ліках аптечного виготовлення мають більш жорсткі вимоги, ніж норми відхилень для ГЛЗ, що

вказані в ДФУ. Тому, на нашу думку, доцільно внести корективи до цього наказу з метою узгодження допусків вмісту інгредієнтів у порошках аптечного виготовлення з вимогами ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Розраховані критерії прийнятності для методик кількісного визначення вітаміну С в простих порошках для допусків вмісту: $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 3\%$.

2. Обрано та відвалідовано методики якісного визначення кислоти аскорбінової в простих порошках аптечного виготовлення.

3. Вивчені валідаційні характеристики для методик кількісного визначення кислоти аскорбінової в умовах двох лабораторій.

4. Експериментальним шляхом обґрунтовано вибір методів кількісного визначення вітаміну С у простих порошках аптечного виготовлення.

5. Встановлено, що доцільно внести корективи до наказу МОЗ України від 15.12.2004 р. №626 з метою узгодження допусків вмісту інгредієнтів у порошках аптечного виготовлення з вимогами ДФУ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Чикалова С.О. и др. // Фармаком. — 2009. — №2. — С. 5-29.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEF, 2001. — 556 с. — Доп. 1. — Х.: PIPEF, 2004. — 520 с. — Доп. 2. — Х.: PIPEF, 2008. — 608 с.
4. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. // Фармаком. — 2008. — №2. — С. 65-77.
5. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А., Савченко Л.П. // Фармаком. — 2009. — №2. — С. 64-78.
6. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989. — 228 с.
7. Методы анализа лекарств / Н.П.Максютина, Ф.Е.Каган, Л.А.Кириченко, Ф.А.Митченко. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
8. Наказ МОЗ України №626 від 15.12.2004 р. "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки" (зі змінами та доповненнями) // Єженедельник "Аптека". — 2005. — №3. — С. 74-76.
9. EURACHEM/CITAC Guide Quantifical Uncertainty in Analytical Measurement. 2-nd ed. / S.L.R.Ellison, M.Rosslein, A.Williams. — Portugal, Lisabon: EURACHEM, 2000. — 120 p.
10. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Electronic version. — 2779 p.
11. European Pharmacopoeia. — 6-th ed. — Strasbourg: European Directorate for the quality of medicines, 2007. — 3308 p.
12. ICH-Q2B Validation on Analytical Procedures: Methodology. — Geneva, 1995.
13. Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice / Joachim Ermer, John H. McB. Miller(Eds.). — Copyright 2005 WILEY-VCH. — Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN:3-527-31255-2.
14. Validation and Peer Review of U.S. Environmental Protection Agency Chemical Methods of Analysis / FEM document Number 2005-01-October 14, 2005. — 18 p.

УДК 615.07:543.24:54.062:547.475.2

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ КИСЛОТУ АСКОРБИНОВУЮ

О.А.Евтифеева, А.А.Здорик, В.А.Георгиянц, К.Л.Косьяченко
Приведены результаты тестирования существующих методик контроля качества простых порошков аптечного приготовления, которые содержат кислоту аскорбиновую. Проведена валидация аналитических методик в соответствии с требованиями ГФУ.

UDC 615.07:543.24:54.062:547.475.2

THE QUALITY CONTROL OF POWDERS OF CHEMIST'S PREPARATION CONTAINING ASCORBIC ACID

O.A.Evtifeyeva, O.A.Zdoryk, V.A.Georgiyants, K.L.Kosyachenko
The data of testing the quality control methods for simple powders of chemist's preparation containing ascorbic acid are presented. The validation of the analytical methods has been carried out in accordance with the requirements of SPU.