МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

САВЧЕНКО ЛЕСЯ ПЕТРІВНА

УДК 615.014.21:54.062:001.891.5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДПОВІДНОСТІ ЯКОСТІ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ВИМОГАМ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
Георгіянц Вікторія Акопівна
Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Буряк Валерій Прокопович
Запорізький державний медичний університет, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор
Ветютнева Наталія Олександрівна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, завідувач кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів

Захист відбудеться «_13_» січня 2011 р. о 10^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «___» грудня 2010 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор ЯКОВЛЕВА Л. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Порошки для орального застосування традиційно становлять близько третини всієї екстемпоральної рецептури в Україні. Перевагою порошків аптечного виготовлення є можливість різноманітного багатокомпонентного складу з індивідуальним вибором дози діючих компонентів для кожного окремого пацієнта. Незамінними є порошки аптечного виготовлення в дитячій практиці, оскільки на фармацевтичному ринку не тільки України, але й більшості зарубіжних країн бракує досвіду щодо застосування основної частини зареєстрованих препаратів у дитячій практиці.

Процес виготовлення порошків в умовах аптеки значною мірою відрізняється від промислового виробництва. Задачею стандартизації та контролю якості є доведення того, що порошки, виготовлені в умовах аптеки з використанням аптечного обладнання, відповідають вимогам ДФУ до дозованих лікарських форм. Якість порошків аптечного виготовлення на сьогоднішній день, крім ДФУ, нормується наказами МОЗ, методичними рекомендаціями та інструкціями. Їх вимоги суттєво відрізняються між собою. Тому необхідним є узгодження вимог законодавчих актів, що дозволить сформувати єдині підходи до стандартів якості.

У багатьох країнах загальноприйнятим є включення до фармакопей загальних статей та монографій на екстемпоральні лікарські засоби. Але цьому процесу зазвичай передує доведення відповідності їх якості фармакопейним вимогам. З огляду на це, дослідження відповідності якості екстемпоральних порошків вимогам ДФУ та встановлення факторів, що найбільшою мірою впливають на цю відповідність, є важливим та актуальним для фармацевтичного сектору охорони здоров’я України.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукових досліджень, що проводяться співробітниками хімічних кафедр Національного фармацевтичного університету в напрямку аналітичних досліджень лікарських препаратів. Робота виконана згідно з планом НДР НФаУ за проблемою “Фармація” – “Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва” (№ державної реєстрації 0108U000376) та планом ПК “Фармація” МОЗ України.

Мета і завдання дослідження. Метою нашої роботи було встановлення показників якості виготовлених в умовах аптеки простих та складних порошків (внутрішньоаптечної заготовки) та їх відповідності вимогам ДФУ, встановлення та дослідження факторів, які на неї впливають, а також розроблення рекомендацій щодо забезпечення якості порошків, виготовлених в умовах аптеки та їх відповідності вимогам ДФУ.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- Проаналізувати літературні джерела та вивчити асортимент простих та складних порошків аптечного виготовлення в аптеках ряду областей України.

- Обрати для експериментальних досліджень прості та складні порошки, які найчастіше зустрічаються в аптечній практиці та відрізняються за фізико-хімічними властивостями і дозуванням діючих та допоміжних речовин, а також способом виготовлення.
- Для проведення дослідження однорідності дозування складних порошків аптечного виготовлення за статтею 2.9.40 ДФУ провести аналіз наявних методів кількісного визначення діючих компонентів, обрати оптимальні методи для використання в аптечних умовах.
- Провести валідацію методів кількісного визначення діючих інгредієнтів простих та складних порошків з метою визначення можливості їх подальшого використання в аналізі в умовах аптек та лабораторій з контролю якості.
- Перевірити відповідність обраних простих порошків тесту "фізичний контроль" традиційного аналізу лікарських форм (Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р.), однорідність маси (стаття 2.9.5 "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" ДФУ І вид. та Доп. 1) та однорідність дозованих одиниць (стаття 2.9.40 "Однорідність дозованих одиниць" Доп. 2 та 3 до ДФУ). Обрати статтю ДФУ, яка є більш прийнятною для проведення аналізу однорідності порошків в аптечних умовах.
- За результатами експериментальних досліджень проаналізувати вплив на якість простих (однокомпонентних порошків) за тестом 2.9.40 таких факторів, як фізико-хімічні властивості субстанції, дозування та спосіб дозування.
- Визначити фактори, котрі здійснюють вплив на якість складних (багатокомпонентних) порошків при виготовленні в умовах аптек та визначити ступінь їх впливу.

Об'єкт дослідження – якість простих та складних порошків аптечного виготовлення (внутрішньоаптечної заготовки), що містять кислоту аскорбінову, фурацилін, еуфілін, кислоту амінокапронову, магнію сульфат, танін, гексаметилентетрамін, димедрол та кальцію глюконат.

Предмет дослідження – вплив на якість порошків фізико-хімічних та фармако-технологічних параметрів, аптечного обладнання, встановлення відповідності традиційних випробувань лікарських форм аптечного виготовлення вимогам ДФУ.

Методи дослідження – об'ємні методи кількісного аналізу – кислотно-основне титрування, титрування методом аргентометрії, комплексонометрії, йодометрії; визначення однорідності дозованих одиниць розрахунково-ваговим методом та методом прямого визначення; вивчення фармако-технологічних параметрів вихідних субстанцій та готових препаратів за методиками ДФУ; мікроскопія; валідація аналітичних методик за вимогами ДФУ; статистичні методи обробки результатів хімічних та фізико-хімічних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше здійснено оцінку якості простих та складних порошків аптечного виготовлення згідно з вимогами ДФУ. Вперше здійснено експериментальне порівняння вимог діючих нормативних документів з вимогами ДФУ щодо якості порошків, виготовлених в умовах аптеки.

Вперше проведено валідацію методів кількісного визначення амінокапронової кислоти та гексаметилентетраміну, а також димедролу у складних порошках аптечного виготовлення у відповідності до вимог ДФУ.

Вперше здійснено перевірку відповідності однорідності дозування простих та складних порошків (внутрішньоаптечної заготовки), виготовлених в умовах аптеки, вимогам ДФУ з використанням результатів кількісного визначення діючих компонентів. Вперше здійснено кристалографічні дослідження субстанцій, що використовуються для виготовлення порошків в умовах аптек.

Вперше надано рекомендації щодо підвищення якості простих та складних порошків аптечного виготовлення та вибору методів контролю їх якості.

За результатами проведених досліджень оформлено інформаційні листи про нововведення в галузі охорони здоров'я № 192 – 2009 "Контроль якості порошків аптечного виготовлення, які містять кислоту аскорбінову", № 150 – 2010 "Контроль якості вітамінного порошку аптечного виготовлення", № 149 – 2010 "Контроль якості двокомпонентних порошків аптечного виготовлення, що містять дифенгідраміну гідрохлорид".

Практичне значення отриманих результатів. Наведені експериментальні дослідження дозволяють виробити обґрунтовані практичні рекомендації щодо оптимізації виготовлення та контролю якості простих та складних порошків (внутрішньоаптечної заготовки), виготовлених в аптечних закладах. Експериментально підтверджено відповідність порошків, виготовлених в умовах аптек різних областей України, фармакопейним тестам 2.9.5 та 2.9.40. Доведено, що дослідження однорідності дозованих одиниць краще проводити за вимогами статті 2.9.40 ДФУ.

Представлені наукові дослідження мають значення для продовження наукових досліджень щодо аналізу відповідності ліків аптечного виготовлення вимогам ДФУ. Проведений аналіз основних етапів технології та фізико-хімічних властивостей вихідних субстанцій можуть бути використані для підвищення якості виготовлення порошків (внутрішньоаптечної заготовки) в аптечних умовах з метою поліпшення стану та відродження екстемпоральної рецептури.

Валідовані методики кількісного аналізу лікарських форм, що містять кислоту амінокапронову, гексаметилентетрамін та димедрол можуть використовуватись для визначення кількісного вмісту речовин в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів та медичної продукції.

Результати дисертаційних досліджень використані при розробці загальної статті Державної Фармакопеї України *5.N.1.1. Екстемпоральні лікарські засоби* (акт впровадження ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" від 10 вересня 2010 р.). Результати дисертаційних досліджень впроваджено в практику лабораторій з контролю якості лікарських засобів та медичної продукції територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів у Полтавській, Донецькій, Харківській, Миколаївській, Чернігівській, Чернівецькій, Сумській, Черкаській, Луганській, Волинській областях України, м. Севастополь та аптек (ЦРА № 63 м. Куп'янськ Харківської області) та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено всі експериментальні дослідження, описані в дисертаційній роботі. Дисертантом особисто зроблено статистичну обробку отриманих даних та зроблено рекомендації щодо підвищення рівня якості порошків аптечного виготовлення.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичних конференціях "Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури" (Харків, 2007), "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" (Харків, 2008, 2009, 2010), "Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства" (Шымкент, 2009), на XIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009), 42nd IUPAC CONGRESS Chemistry Solutions (Glasgov, 2009), на конференціях "Медична наука-2009" (Полтава, 2009), "LXV Региональная конференция по фармации и фармакологии" (Пятигорск, 2010), "IV Международная научная конференция молодых ученых-медиков" (Курск, 2010), "Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів і молодих вчених" (Чернівці, 2010), "Молодь – медицині майбутнього" (Одеса, 2010), "Фармацевтична наука: історичні аспекти формування та шляхи вдосконалення" (Луганськ, 2010) та VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано в 5 статтях у фахових виданнях та 14 тезах доповідей, 3 інформаційних листах.

Структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1) та трьох експериментальних розділів – обґрунтування вибору об'єктів дослідження; вибору та валідації методів аналізу (розділ 2), аналіз залежності якості простих порошків аптечного виготовлення від способу дозування та від фізико-хімічних властивостей речовин (розділ 3), аналіз однорідності дозування складних порошків аптечного виготовлення та дослідження факторів, які впливають на якість їх виготовлення (розділ 4), загальних висновків, додатків та списку використаних джерел.

Основний текст дисертації викладено на 139 сторінках. Робота ілюстрована 48 таблицями, 11 схемами та 20 рисунками. 106 Таблиць винесено

в додатки. Перелік використаних джерел містить 137 найменувань, з яких 45 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасний стан екстемпоральної рецептури України. Порошки в аптечній практиці (огляд літератури). В розділі описана історія розвитку та проблеми сьогодення екстемпоральної рецептури України, проаналізований її стан в зарубіжних країнах, описані статті фармакопей зарубіжних країн, які стосуються екстемпоральної рецептури, в тому числі порошків, а також нормативна база щодо контролю якості порошків аптечного виготовлення в Україні.

Розділ 2. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження та методів аналізу. Вибір об'єктів для аналізу серед простих порошків здійснювали з врахуванням фізико-хімічних властивостей діючої субстанції і маси наважки окремого порошку Для дослідження були обрані наступні прості та складні порошки:

Rp.: Furacillini 0,1
Da tales doses № 50
Signa.

Rp.: Acidi ascorbinici 0,2
Da tales doses № 100
Signa.

Rp.: Magnesii sulfatis 1,0
Da tales doses № 100
Signa.

Rp.: Hexamethylentetramini 2,0
Da tales doses № 50
Signa.

Rp.: Euphyllini 0,15
Da tales doses № 50
Signa.

Rp.: Acidi aminocapronici 0,5
Da tales doses № 100
Signa.

Rp.: Tanini 1,0
Da tales doses № 100
Signa.

Rp.: Acidi ascorbinici 0,5
Da tales doses № 100
Signa.

При виборі прописів складних порошків було враховано співвідношення компонентів у прописах та характер допоміжних речовин. Серед прописів таких двокомпонентних порошків були обрані порошки з димедролом:

Rp.: Dimedroli 0,05
Sacchari 0,1
M. D. S.

Rp.: Dimedroli 0,05
Glucosae 0,1
M. D. S.

Для дослідження впливу на якість однорідності змішування інших інгредієнтів обрано порошки:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,1
Sacchari 0,25
M. D. S.

Rp.: Pyridoxini hydrochloridi 0,002
Acidi ascorbinici 0,05
Calcii gluconatis 0,25
M. D. S.

Rp.: Thiamini bromidi 0,04
Acidi ascorbinici 0,2
Acidi nicotinici 0,1
Rutini 0,05
Riboflavini 0,01
M. D. S.

Дослідження щодо встановлення відповідності обраних порошків вимогам ДФУ проводили з використанням вимог обох статей (2.9.5 та 2.9.40 –

для простих порошків кислоти аскорбінової по 0,5 г, 2.9.40 – для всіх інших простих та складних порошків).

Для вибору оптимального методу кількісного визначення субстанцій в простих порошках за вимогами статті 2.9.40 ДФУ були проаналізовані можливі методи аналізу кожної досліджуваної субстанції та обрані серед них найбільш прийнятні. Оскільки обрані методи кількісного визначення кислоти амінокапронової та гексаметилентетраміну не зустрічаються в ДФУ, перед проведенням досліджень обидва методи були валідовані.

Для кількісного визначення кислоти амінокапронової серед усіх можливих методів її кількісного визначення було обране титрування методом алкаліметрії її іліденпохідного за методом Серенсена (схема 1).

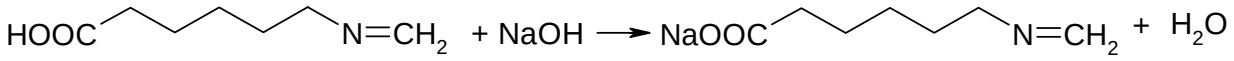

Схема 1. Реакція кількісного визначення кислоти амінокапронової методом алкаліметрії за методом Серенсена.

Розрахована теоретична невизначеність результатів аналізу кислоти амінокапронової з використанням титрування методом алкаліметрії за методом Серенсена дорівнює $\Delta_{sp}=0,706$ % і не перевищує максимально припустиму невизначеність для допусків вмісту ± *10 %* (*max* Δ_{As}= *3,2 %*). Валідаційні характеристики методики кількісного визначення кислоти амінокапронової при дослідженні лінійності, правильності, прецизійності і відтворюваності методики не перевищують допустимі критерії (табл. 1), що дозволяє рекомендувати її для кількісного визначення кислоти амінокапронової в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

Таблиця 1

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення кислоти амінокапронової методом алкаліметрії

Валідаційні характеристики	***Лабораторія 1***	***Лабораторія 2***	***Критерій відповідності***
Залишкове стандартне відхилення, S_{rest}	0,98	0,72	$S_0 \le 0,33 \times \max \Delta_{As} = 1,06$
Коефіцієнт кореляції, *r*	0,9980	0,9989	$R_c \ge 0,9978$
a	1,56	1,14	$a \le 1,02 \times S_a$
Критерій невизначеності *a*	≤1,81	≤1,34	
$\delta_{RL,80}$	0,58	0,82	$\delta_{RL,80,120} \le 2,13$
$\delta_{RL,120}$	0,07	0,34	
Δ_{As}	1,73	1,24	$\le 3,2$
δ_Z	0,21	0,54	$\le 2,13$
$\Delta_{Z_{\text{int}\,ra}}$	0,43		$\le 1,06$
$\delta_{Z_{\text{int}\,ra}}$	0,38		$\le 2,13$

Для досліджень однорідності дозування порошків гексаметилентетраміну був обраний метод ацидиметрії.

Розрахована теоретична невизначеність результатів аналізу дорівнює Δ_{sp}*=0,48 %* і не перевищує максимально припустиму невизначеність для допусків вмісту ± *10 %* (*max* Δ_{As}*= 3,2 %*). При проведенні валідації обраної методики (табл. 2) встановлено, що валідаційні параметри методики не перевищують своїх критичних значень, що дозволяє рекомендувати титрування гексаметилентетраміну методом ацидиметрії для його кількісного визначення в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

Таблиця 2

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення гексаметилентетраміну методом ацидиметрії

Валідаційні характеристики	***Лабораторія 1***	***Лабораторія 2***	***Критерій відповідності***
Залишкове стандартне відхилення, S_{rest}	0,71	0,43	$S_0 \le 0{,}33 \times \max \Delta_{As} = 1{,}06$
Коефіцієнт кореляції, *r*	0,9989	0,9996	$R_c \ge 0{,}9978$
a	0,49	0,034	$a \le 1{,}02 \times S_a$
Критерій невизначеності *a*	≤1,33	≤0,81	
$\delta_{RL,80}$	1,09	0,39	$\delta_{RL,80,120} \le 2{,}13$
$\delta_{RL,120}$	0,89	0,41	
Δ_{As}	1,17	0,72	*≤ 3,2*
δ_Z	0,98	0,40	*≤ 2,13*
$\Delta_{Z_{\text{int}\,ra}}$	0,29		*≤ 1,06*
$\delta_{Z_{\text{int}\,ra}}$	0,69		*≤ 2,13*

Розділ 3. Аналіз залежності якості простих порошків аптечного виготовлення від способу дозування та фізико-хімічних властивостей речовин. Дослідження однорідності маси та однорідності дозованих одиниць порошків кислоти аскорбінової по 0,5 г проводилось за вимогами статті 2.9.5 та 2.9.40 ДФУ на базі 8 аптек різних областей України при дозуванні порошків як за масою, так і за об'ємом.

В результаті дослідження за вимогами статті 2.9.5 було встановлено, що розкид відхилення від середньої маси кожного окремого порошку при дозуванні за об'ємом очікувано є більшим, ніж при дозуванні за масою. Більшими є і значення відхилень від середньої маси кожного окремого порошку серії. Однак, всі серії порошків відповідають вимогам статті 2.9.5 ДФУ. За результатами досліджень був побудований графік при дозуванні порошків за масою та за об'ємом за середнім значенням наважки (у %) (рис. 1) та за значенням відносного стандартного відхилення (рис. 2).

При дозуванні порошків за об'ємом були отримані наступні об'єднані параметри: стандартне відхилення $S_{об'єд.}$*=4,23*, відносне стандартне відхилення $RSD_{об'єд.}$*=4,42*, відносний довірчий інтервал Δ $k_{об'єд.}$*=7,29*; при дозуванні за масою – стандартне відхилення $S_{об'єд.}$*=1,77*, відносне стандартне відхилення $RSD_{об'єд.}$*=1,80*, відносний довірчий інтервал Δ $k_{об'єд.}$*=2,97*. Наведені значення

для ложки-дозатора приблизно в два рази перевищують отримані значення для вагів ВР-5, що підтверджує вищу якість порошків, виготовлених за масою.

Оскільки для простих порошків вміст однодозового контейнеру дорівнює вмісту діючої речовини, було цікаво прорахувати кількість індивідуальних мас, що відхиляються від номінального вмісту більше, ніж на ± 5 % (вимоги наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р.) та ± 10 % (вимоги національної частини "Приготування порошків „ex tempore" статті ДФУ "Порошки для орального застосування").

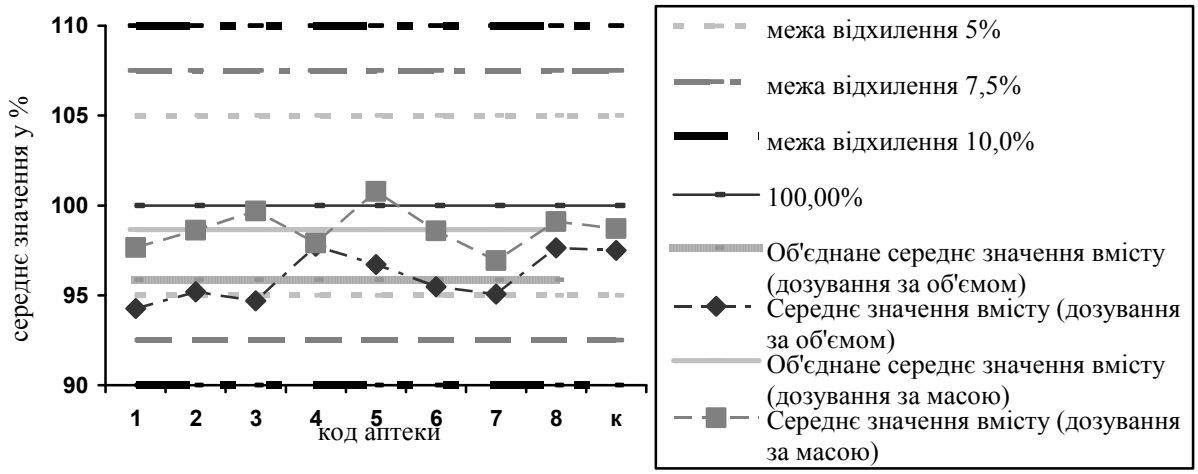

Рис. 1. Результати визначення однорідності маси для порошків кислоти аскорбінової за вимогами статті 2.9.5 ДФУ в різних аптеках.

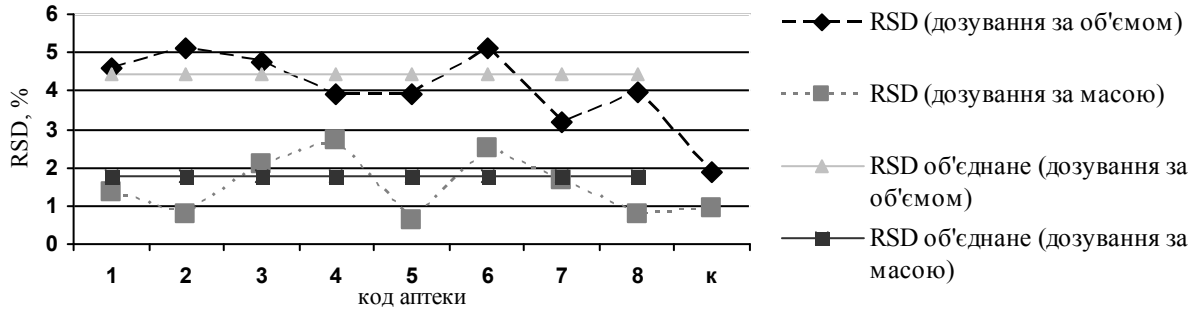

Рис. 2. Значення відносного стандартного відхилення індивідуальних мас дозованих одиниць при визначенні однорідності маси за вимогами статті 2.9.5.

При дозуванні за об'ємом серед усіх серій наявні індивідуальні маси, що перевищують припустимі межі вмісту діючої речовини більше, ніж на ± 5 %. Щодо вимог ДФУ, то лише в аптеці № 7 порошки витримали випробування. При дозуванні за масою індивідуальні маси, що перевищують межу ± 10 % відсутні, межу ± 5 перевищують від 1 до 3 індивідуальних мас у фасовках порошків, виготовлених в чотирьох аптеках.

Дослідження порошків кислоти аскорбінової за вимогами статті 2.9.40 ДФУ проводили розрахунково-ваговим методом з використанням результатів її кількісного визначення за методом йодометрії. За результатами дослідження усіх серій порошків були розраховані об'єднані метрологічні характеристики їх якості відповідно до вимог статті 2.9.40 ДФУ в умовах аптек України, які при дозуванні за масою дорівнюють $RSD_{об'єд.} = 1,71\ \%$, $AV_{об'єд.} = 4,72\ \%$; за об'ємом

– $RSD_{об'єд.}=3,53\ \%$, $AV_{об'єд.}=10,27\ \%$ та не перевищують припустимих ДФУ меж відхилення при виготовленні порошків “ex tempore”.

За отриманими даними був побудований графік (рис. 3), на якому нанесені значення приймального числа для усіх серій фасовки, отриманих у восьми аптеках при дозуванні порошків за масою та за об’ємом.

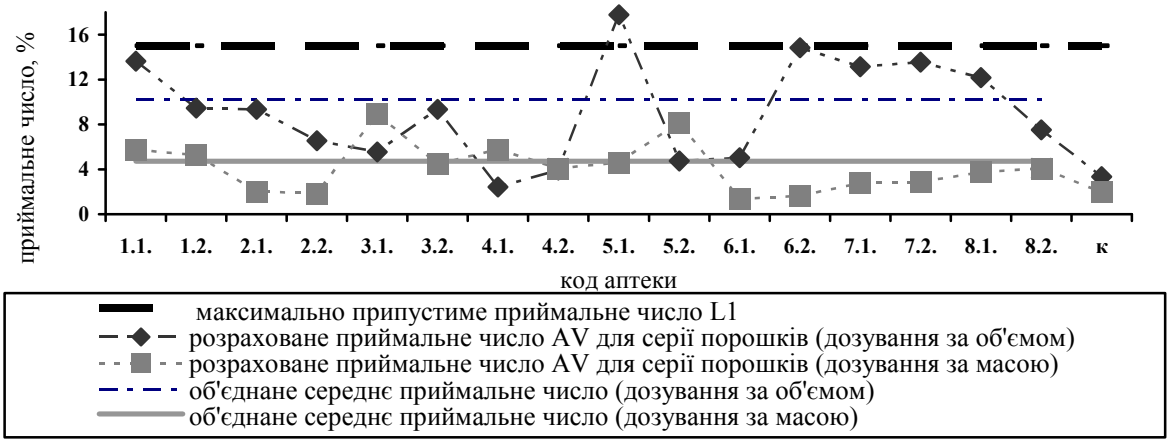

Рис. 3. Результати визначення однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу за вимогами статті 2.9.40 ДФУ.

За результатами аналізу отриманих метрологічних характеристик вперше зроблено висновок про відповідність якості порошків кислоти аскорбінової по 0,5 г вимогам статей 2.9.5 та 2.9.40 ДФУ. Показано, що визначення однорідності дозованих одиниць краще проводити за вимогами статті ДФУ 2.9.40: по-перше, для випробування необхідно 10 одиниць фасовки, по-друге, розрахунок проводиться з врахуванням кількісного вмісту діючої речовини. До регламентації за граничним значенням додається регламентація за відносним стандартним відхиленням (*RSD*), що є статистично більш коректною. До того ж, вимоги цієї статті у цілому більш ліберальні, ніж вимоги Наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. та статті ДФ СРСР XI видання.

За допомогою кристалографічних досліджень нами було доведено, що субстанції однієї і тієї ж речовини, виготовлені різними виробниками відрізняються за розмірами кристалів та фізико-хімічними властивостями (рис. 4 та рис. 5). Тому цікаво було дослідити різницю у втратах субстанцій, отриманих від різних заводів-виробників, при їх затиранні в порах ступки № 1 та оцінити вагомість різниці між загальноприйнятим та отриманими значеннями.

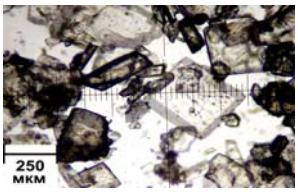

Рис. 4. Кислота аскорбінова № 1

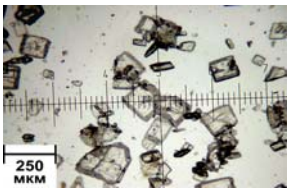

Рис. 5. Кислота аскорбінова № 2

В результаті дослідження встановлено, що величина втрат при затиранні в порах ступки для досліджуваних субстанцій незначно відрізняється між собою, особливо при порівнянні останніх двох субстанцій (табл. 3). Одержані

дані показали, що при виготовленні можна не враховувати різницю у величині втрат речовини при її затиранні в порах ступки (вона є не суттєвою) і користуватись величиною, яка наведена в методичній літературі.

Таблиця 3

Дослідження різниці у невизначеності приготування порошків кислоти аскорбінової при використанні субстанцій різних виробників

Зразок субстанції к-ти аскорбінової	*Втрати при затиранні в порах ступки, мг*	*Невизначеність затирання в порах ступки, %*	*Загальна невизначеність приготування, %*
№ 1	10,1	0,34	0,87
№ 2	15,8	0,54	0,97
№ 3	16,7	0,57	0,99

Для доведення можливості використання в аптечній практиці інших лабораторних вагів з точністю зважування до 2 та 3 знаку було проведене дозування порошків кислоти аскорбінової по 0,5 г з використанням п’яти різних моделей аналітичних вагів. Проведені дослідження доводять можливість використання даних моделей вагів в аптечній практиці при дозуванні порошків за масою і свідчать про вищу якість отриманих порошків з використанням даних вагів при дозуванні.

З метою оцінки впливу фізико-хімічних властивостей речовин на якість готових препаратів при їх дозуванні за об’ємом було здійснене вивчення фармако-технологічних параметрів кожного порошку (табл. 4).

Таблиця 4

Результати вивчення фармако-технологічних параметрів порошкової маси

Назва субстанції	***насипний об’єм (мл)***	***об’єм після усадки (мл)***	***насипна густина (г/мл)***	***густина після усадки (г/мл)***
Фурацилін	240,95	175,69	0,42	0,57
Еуфілін	209,90	158,75	0,48	0,63
Танін	190,00	150,00	0,53	0,67
К-та амінокапронова	179,80	149,85	0,56	0,67
Магнію сульфат	140,00	121,50	0,71	0,82
Гексаметилентетрамін	139,86	127,37	0,72	0,79
К-та аскорбінова	110,00	105,00	0,91	0,95

В процесі дослідження було встановлено, що фізико-хімічні властивості субстанцій, отриманих від різних виробників дещо відрізняються між собою. Відповідно і властивості порошкової маси однієї і тієї ж субстанції від різних заводів-виробників будуть різними. Тому перед початком серійного виготовлення конкретної внутрішньоаптечної заготовки необхідно оцінити цей вплив з метою визначення критичних факторів, які можуть суттєво впливати на якість готового порошку та його відповідність вимогам ДФУ.

Результати розрахунків приймального числа (AV) та відносного стандартного відхилення (RSD) за вимогами статті 2.9.40 ДФУ при дозуванні за масою показали, що порошки фурациліну по 0,1 г не витримали випробування

за показником AV (аптека 1: 1 фармацевт *23,38>15,00*; 2 фармацевт *18,79>15,00*; аптека 2: 1 фармацевт *16,20>15,00*; 2 фармацевт *24,60>15,00*) та RSD, значення якого виявилось вищим за допустимий критерій (аптека 1: 1 фармацевт *6,32>2,10*, 2 фармацевт *5,70>3,68*; аптека 2: 1 фармацевт *5,62>4,85*, 2 фармацевт *8,56>3,96*). Порошки еуфіліну, виготовлені фармацевтом 2 також не витримали випробування за показниками AV (*15,21>15,00*) та RSD (*4,64>4,26*). На нашу думку, в обох випадках на якість розважування вплинула мала маса наважки (для фурациліну наважка 0,1 г – це мінімальна межа зважування для вагів BP-5) і людський фактор. За результатами дослідження фармако-технологічних властивостей порошкова маса фурациліну та еуфіліну має найвищий насипний об'єм та найнижчу плинність. Ці речовини мають високу здатність до розпилення, оскільки їх порошкова маса характеризується високим насипним об'ємом та низькою насипною густиною. Вони мають погану плинність. Щодо невизначеності приготування, то порошкова маса фурациліну має найбільші втрати при затиранні її в порах ступки. Порошки кислоти амінокапронової по 0,5 г, виготовлені в аптеці 2 фармацевтом 2 також не витримали випробування за показниками AV (*21,00>15,00*) та RSD (*8,75>6,25*).

При дозуванні за об'ємом не витримали випробування за показниками AV (*17,50>15,00*) та RSD (*7,32>6,25*) порошки кислоти амінокапронової по 0,5 г, виготовлені в аптеці 2 фармацевтом 1. Можна зробити висновок про недостатню точність ложки-дозатора та некоректне дозування порошків фармацевтом. Не витримали випробування як за показником AV (*28,28>15,00*), так і за показником RSD (*9,50>3,11*) порошки кислоти аскорбінової по 0,2 г, виготовлені в аптеці 2 фармацевтом 2.

В той же час, порошки еуфіліну, розважені вагами BP-5 фармацевтом 2, кислоти аскорбінової, розважені ложкою-дозатором (крім порошків, виготовлених в аптеці 2 фармацевтом 2) та вагами BP-5, кислоти амінокапронової, розважені ложкою-дозатором та вагами BP-5 (крім тих, які не витримали випробування), всі порошки магнію сульфату, таніну та гексаметилентетраміну витримали випробування за всіма вимогами статті 2.9.40 ДФУ.

Проведені дослідження довели, що краще дозуються речовини, які мають менший насипний об'єм (починаючи з 170,00 мл і нижче), вони мають більшу плинність, меншу здатність до усадки (15,00 мл та менше) і більшу насипну густину (починаючи з 0,6 г/мл і вище), про що свідчать результати дослідження точності дозування порошків фурациліну та еуфіліну. Краще дозуються дрібний та середньо-дрібний порошки, дуже дрібний порошок дозується краще за масою, ніж за об'ємом.

Розділ 4. Аналіз якості складних порошків аптечного виготовлення. Оскільки на однорідність дозування складних порошків впливають як фармако-технологічні параметри складових компонентів, так і розмір їх часток, вони були вивчені при проведенні аналізу, що дозволило оцінити ступінь їх впливу на якість готових препаратів. За вимогами статті 2.9.40 ДФУ аналіз однорідності дозованих одиниць складних порошків проводився за методом

прямого визначення, який заснований на кількісному визначенні діючої речовини у відібраних для аналізу дозованих одиницях.

При виборі методики для дослідження однорідності дозування порошків димедролу було встановлено, що оптимальними для проведення в умовах аптек є титрування методом алкаліметрії з індикаторним визначенням точки еквівалентності та титрування методом аргентометрії за методом Фаянса. Для вибору оптимального методу його кількісного визначення обрані методики були валідовані. Враховуючи розмаїття рекомендацій щодо виду та кількості розчинника в титруванні методом алкаліметрії та слабкі основні властивості димедролу, перед проведенням кількісного визначення було здійснено вибір оптимального розчинника та його об'єму, в результаті якого було встановлено, що найбільш доцільним є титрування методом алкаліметрії в середовищі 10 мл 96 % спирту ($\overline{X}$=99,75 %, $\Delta_{As},\% = 0{,}5102$).

Далі була проведена валідація обраних методик кількісного визначення димедролу. Розрахована теоретична невизначеність результатів аналізу методу алкаліметрії – Δ_{sp}*=0,402 %,* методу аргентометрії – Δ_{sp}*=0,42 %.* Отримані величини не перевищують максимально припустиму невизначеність для допусків вмісту ± *10 %* (*max* Δ_{As}*= 3,2%*) в обох випадках. Було проведене вивчення лінійності (табл. 5), правильності та прецизійності обох методик кількісного визначення (табл. 6).

Таблиця 5

Результати дослідження лінійності методик визначення вмісту димедролу за обома методами

Валідаційні характеристики	***Алкаліметрія***		***Аргентометрія***		***Критерій відповідності***
	Лаб. 1	*Лаб. 2*	*Лаб. 1*	*Лаб. 2*	
Залишкове стандартне відхилення, S_{rest}	0,77	0,36	0,39	0,27	$S_0 \le 0{,}33 \times \max \Delta_{As} = 1{,}06$
Коефіцієнт кореляції, *r*	0,9987	0,9997	0,9997	0,9998	$R_c \ge 0{,}9978$
a	1,56	0,26	1,08	0,69	$a \le 1{,}02 \times S_a$
Критерій невизначеності *a*	≤1,45	≤0,68	≤0,74	≤0,51	
$\delta_{RL,80}$	0,53	1,01	1,63	1,63	$\delta_{RL,80,120} \le 2{,}13$
$\delta_{RL,120}$	0,12	0,90	1,18	1,18	

Слід візначити, що практично для усіх методик не виконуються вимоги до критичної статистичної невизначеності до вільного члену лінійної залежності *a*. Однак, ці вимоги є не обов'язковими, якщо виконуються вимоги до критерію практичної невизначеності систематичної похибки. Порівнюючи ці метрологічні характеристики обох методик, зауважимо, що метод аргентометричного визначення характеризується більшою систематичною похибкою, особливо для концентрації 80 %. Залишкові стандартні відхилення для кожної серії визначення не перевищують критичне значення, хоча метод алкаліметрії характеризується вищими їх величинами, ніж метод аргентометрії.

Таблиця 6

Результати дослідження прецизійності, правильності та відтворюваності методик визначення вмісту димедролу

Валідаційні характеристики	***Алкаліметрія***		***Аргентометрія***		***Критерій відповідності***
	Лаб. 1	Лаб. 2	Лаб. 1	Лаб. 2	
$Z_{i\ сер.}$	99,84	100,95	98,63	98,71	
Δ_{As}	1,29	0,65	0,71	0,49	
δ_{Z}	0,16	0,95	1,37	1,29	
$\Delta_{Z\ intra}$	0,37		0,16		$\Delta_R \leq 1{,}06$
$\delta_{Z\ intra}$	0,56		1,33		$\delta \leq 2{,}13$

В цілому, отримані валідаційні характеристики випробуваних методів не перевищують критичні значення для обраних допусків вмісту. Метод алкаліметрії показав ліпші результати і дозволяє контролювати якість простих порошків, виготовлених в умовах аптеки навіть за умови звуження допусків вмісту до ± 5 %.

Перед проведенням кількісного визначення димедролу в порошках з цукром та глюкозою була здійснена валідація титрування димедролу методом алкаліметрії, яка довела, що ні цукор, ні глюкоза не чинять впливу на точність визначення за цим методом. Результати розрахунків приймального числа та відносного стандартного відхилення за вимогами статті 2.9.40 ДФУ довели можливість якісного виготовлення досліджуваних порошків в аптечних умовах (табл. 7). Не відповідають вимогам ДФУ лише порошки димедролу з цукром, виготовлені в аптеці № 2. Розраховане середнє значення кількісного вмісту димедролу у цих порошках значно відхиляється від прописаного.

Таблиця 7

Результати дослідження однорідності дозування порошків димедролу

№ аптеки	***Середнє значення вмісту, %***	***Приймальне число, AV***	***Відносне стандартне відхилення, RSD***	***Критерій для RSD***
Димедрол з цукром				
№ 1	99,57	11,84	4,95	6,25
№ 2	89,24	18,87	4,85	2,39
Димедрол з глюкозою				
№ 1	99,25	9,29	3,90	6,25
№ 2	100,70	8,47	3,51	6,25

Перед проведенням дослідження однорідності дозування двокомпонентних порошків кислоти аскорбінової було оцінено рівень впливу цукру на результати її кількісного визначення методом йодометрії. Отримані валідаційні характеристики довели, що цукор не впливає на точність проведення аналізу. При проведенні дослідження однорідності дозування порошків кислоти аскорбінової з цукром використовували результати її кількісного вмісту при титруванні методом йодометрії та алкаліметрії (табл. 8). Встановлено, що всі досліджувані порошки відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ.

Таблиця 8

Результати дослідження однорідності дозування порошків кислоти аскорбінової з цукром

№ аптеки	*Середнє значення вмісту, %*	*Приймальне число, AV*	*Відносне стандартне відхилення, RSD*	*Критерій для RSD*
Йодометрія				
№ 1	107,70	10,41	1,61	3,65
№ 2	95,63	10,46	3,16	5,05
Алкаліметрія				
№ 1	107,70	13,60	2,87	3,68
№ 2	97,51	6,49	2,35	5,84

При проведенні дослідження однорідності дозування порошків кислоти аскорбінової з кальцію глюконатом (табл. 9) було встановлено, що порошки, виготовлені в аптеці № 1 за вмістом кислоти аскорбінової та кальцію глюконату не відповідають вимогам статті 2.9.40 за значенням приймального числа та відносного стандартного відхилення.

При проведенні дослідження однорідності дозування вітамінного порошку з кислотою аскорбіновою було встановлено, що порошки відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ (табл. 10).

Таблиця 9

Результати дослідження однорідності дозування кислоти аскорбінової та кальцію глюконату в досліджуваних порошках

№ аптеки	*Середнє значення вмісту, %*	*Приймальне число, AV*	*Відносне стандартне відхилення, RSD*	*Критерій для RSD*
Кислота аскорбінова				
№ 1	108,81	74,03	25,55	3,20
№ 2	106,33	9,00	1,63	4,24
Кальцію глюконат				
№ 1	103,66	15,42	5,33	5,35
№ 2	105,00	5,42	0,66	4,79

Таблиця 10

Результати дослідження однорідності дозування порошків по відношенню до вмісту кислоти аскорбінової

Кількісний вміст кислоти аскорбінової у кожній одиниці, %				
100,25	100,35	98,40	100,80	99,40
100,50	99,10	100,90	99,45	103,10
Середнє значення вмісту, % 100,23				
Приймальне число, AV=3,10				
Відносне стандартне відхилення, RSD=1,29				
Критерій відносного стандартного відхилення, S=6,25				

Таким чином, при приготуванні складних порошків, до складу яких входять речовини, розмір часток яких значно відрізняється, дуже важливим є не тільки достатнє змішування складових частин, а і ретельне подрібнення кожної

речовини для отримання однорідної порошкової маси. При цьому важливим є правильний вибір номеру ступки та дотримання необхідного часу подрібнення. Особливо важливим є достатнє подрібнення та змішування з усім об'ємом порошкової маси речовин при невеликій прописаній їх кількості.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведено комплексне дослідження якості простих та складних порошків, виготовлених в аптеках різних областей України з використанням аптечного обладнання у відповідності до вимог ДФУ. Вперше досліджені фактори, які впливають на якість готових препаратів та оцінено рівень їх впливу.
2. Вперше здійснено валідацію методики кількісного визначення кислоти амінокапронової методом алкаліметрії за Серенсеном та гексаметилентетраміну методом ацидиметрії в простих порошках. Обидва методи характеризуються прийнятними значеннями систематичної похибки ($\delta_{Z\ intra}=0,38$ та $0,69$ відповідно). Обґрунтовано вибір методів кількісного визначення для фурациліну, еуфіліну, магнію сульфату.
3. На прикладі кислоти аскорбінової встановлено, що різниця у величині невизначеності при затиранні субстанцій різних виробників у пори ступки є незначною і при дослідженні можна її не враховувати.
4. Вперше здійснено оцінку відповідності однорідності дозування простих порошків внутрішньоаптечної заготовки вимогам статей 2.9.5 та 2.9.40 ДФУ. Встановлено, що стаття 2.9.40 ДФУ є більш прийнятною, оскільки для випробування необхідно менше одиниць фасовки і розрахунок проводиться з урахуванням кількісного вмісту діючої речовини. До регламентації за граничним значенням додається регламентація за відносним стандартним відхиленням, що статистично є більш коректним.
5. Встановлено, що метрологічні характеристики при дозуванні за об'ємом щодо вмісту діючої речовини значно перевищують вимоги наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р., які є більш жорсткими і потребують узгодження із ДФУ.
6. При дозуванні речовин, що мають більший насипний об'єм (≥170 мл) та меншу насипну густину (≤0,6 г/мл) краще використовувати ваги ручні. В інших випадках можна використовувати дозування за об'ємом. Експериментально доведено можливість використання для виготовлення порошків в умовах аптек електронних вагів з точністю зважування 0,001-0,01 г.
7. Вперше здійснено перевірку однорідності дозування складних порошків аптечного виготовлення за вимогами статті 2.9.40 ДФУ з використанням результатів кількісного визначення діючих компонентів. За результатами валідації кількісного визначення димедролу методами алкаліметрії та аргентометрії (за Фаянсом) встановлено переваги кількісного визначення димедролу методом алкаліметрії у досліджуваних порошках, оскільки він характеризується меншим значенням систематичної похибки (0,56<1,33).

8. Доведено можливість використання комплексонометричної методики кількісного визначення кальцію глюконату в складних порошках аптечного виготовлення, титрування кислоти аскорбінової методом алкаліметрії та йодометрії в складних порошках з цукром та вітамінами. Вивчено вплив допоміжних речовин на результати кількісного визначення діючих компонентів.
9. Вперше проведені кристалографічні дослідження складових компонентів простих та складних порошків, доведений вплив форми та розмірів кристалів на якість складних порошків.
10. На основі проведених досліджень розроблені рекомендації щодо оптимізації контролю якості порошків, що виготовляються про запас в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Результати дисертаційних досліджень використано при розробці монографії ДФУ *5.N.1.1. Екстемпоральні лікарські засоби.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Євтіфєєва О. А. Вивчення однорідності маси простих порошків, виготовлених в умовах аптеки, на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 64–78. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, їх обробка та аналіз, участь в оформленні роботи*).
2. Савченко Л. П. Дослідження якості простих дозованих порошків, виготовлених в умовах аптеки, відповідно до вимог ДФУ / Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, О. А. Євтіфєєва // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2009. – Вип. 18, кн. 3. – С. 384–391. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, їх обробка та аналіз, оформлення статті*).
3. Євтіфєєва О. А. Теоретично-експериментальне обґрунтування вибору способу дозування порошків при їх виготовленні в умовах аптеки / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Медична хімія. – 2010. – № 2. – С. 92–97. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, їх обробка та аналіз, оформлення роботи*).
4. Євтіфєєва О. А. Вибір оптимального методу кількісного визначення димедролу в порошках аптечного виготовлення / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – № 2. – С. 83–87. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, їх обробка та аналіз, обговорення результатів, оформлення роботи*).
5. Оцінка якості виготовлення дозованих складних порошків в аптечних умовах / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, К. Л. Косяченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки. – 2010. – № 1. – С. 36–39. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, їх обробка та аналіз, оформлення роботи*).

6. Контроль якості порошків аптечного виготовлення, які містять кислоту аскорбінову : інформ. лист № 192 / О. А. Євтіфєєва, О. А. Здорик, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц. – К., 2009. – Вип. 27. – 9 с. (Рішення ПК "Фармація" Протокол № 58 від 17.06.2009 р.).
7. Євтіфєєва О. А. Контроль якості вітамінного порошку аптечного виготовлення : інформ. лист № 150 / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц. – К., 2010. – Вип. 20. – 7 с. (Рішення ПК "Фармація" Протокол № 62 від 17.02.2010 р.).
8. Євтіфєєва О. А. Контроль якості двокомпонентних порошків аптечного виготовлення, що містять дифенгідраміну гідрохлорид : інформ. лист № 149 / О. А. Євтіфєєва, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц. – К., 2010. – Вип. 18. – 7 с. (Рішення ПК "Фармація" Протокол № 62 від 17.02.2010 р.).
9. Савченко Л. П. Вивчення однорідності дозування двокомпонентних порошків / Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, О. А. Євтіфєєва // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 23-24 квіт. 2009 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2009. – С. 121.
10. Савченко Л. Дослідження якості порошків аскорбінової кислоти відповідно до вимог ДФУ / Л. Савченко, О. Євтіфєєва // Матеріали XIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 27-29 квіт. 2009 р.– Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 226.
11. Development of analytical normative document of control of quality of medicatications ex tempore in Ukraine / K. Proskurina, O. Evtyfeyeva, L. Savchenko, E. Bisaga, A. Bochkarova, O. Zdoryk // 42nd IUPAC CONGRESS Chemistry Solutions, SECC, Glasgov, 2-7 August 2009. – Glasgov, 2009. – P.107-019.
12. Современный подход к контролю качества порошков аптечного приготовления / О. А. Евтифеева, А. А. Здорик, Л. П. Савченко, В. А. Георгиянц // Материалы IV Международной науч. конф. молодых ученых-медиков, 25-26 февр. 2010 г. / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Росздраваб, 2010. – Том I. – С. 375.
13. Савченко Л. П. Валідація методик контролю якості інгредієнтів багатокомпонентних порошків / Л. П. Савченко, О. А. Євтіфєєва, М. О. Хмельова // Хист. – 2010. – № 12. – С. 156.
14. Савченко Л. П. Контроль якості порошків аптечного виготовлення / Л. П. Савченко, О. А. Євтіфєєва, В. А. Георгіянц // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків 15-17 верес. 2010 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – Том 1. – С. 172–173.

Крім наведених, результати дисертаційних досліджень опубліковані ще у 9 тезах доповідей.

АНОТАЦІЯ

Савченко Л.П. Експериментальне дослідження відповідності якості порошків аптечного виготовлення вимогам Державної Фармакопеї України. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2010.

З метою встановлення показників якості виготовлених в умовах аптеки простих та складних порошків, а також їх відповідності вимогам ДФУ було обрано серед внутрішньоаптечної заготовки прописи простих та складних порошків для яких була перевірена відповідність вимогам ДФУ (статті 2.9.5 та 2.9.40). В процесі дослідження були встановлені та досліджені фактори, які здійснюють значний вплив на якість виготовлених в умовах аптеки простих та складних порошків. При проведенні дослідження були обрані оптимальні методи кількісного визначення діючих компонентів досліджуваних порошків та здійснено валідацію методів кількісного визначення димедролу, кислоти амінокапронової та гексаметилентетраміну в досліджуваних порошках і доведено можливість їх використання в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів для аналізу однорідності дозування обраних прописів простих та складних порошків. Проведені дослідження доводять відповідність простих та складних порошків аптечного виготовлення (внутрішньоаптечної заготовки) вимогам статей 2.9.5 та 2.9.40 ДФУ. На основі проведених досліджень розроблені рекомендації щодо підвищення якості порошків внутрішньоаптечної заготовки.

Ключові слова: контроль якості, порошки аптечного виготовлення, Державна Фармакопея України.

АННОТАЦИЯ

Савченко Л.П. Экспериментальное исследование соответствия качества порошков аптечного приготовления требованиям Государственной Фармакопеи Украины. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2010.

Диссертация посвящена экспериментальному исследованию соответствия качества порошков аптечного приготовления требованиям Государственной Фармакопеи Украины. Впервые при проведении исследования было изучено соответствие простых и сложных порошков аптечного приготовления (внутриаптечной заготовки) требованиям статьи 2.9.5 и 2.9.40 ГФУ.

При проведении исследования однородности дозирования порошков кислоты аскорбиновой на базе 8 аптек различных областей Украины было установлено, что все серии порошков, изготовленных по массе и по объему соответствуют требованиям статьи 2.9.5 ГФУ. В результате анализа получены объединенные метрологические характеристики качества исследуемых

порошков. С использованием полученных данных было проведено исследование соответствия качества порошков требованиям Приказа МЗ Украины № 626 и статьи ГФУ “Порошки для орального употребления”. Почти все серии порошков при их дозировании по объему не соответствуют требованиям Приказа № 626 и статьи ГФУ. При дозировании порошков по массе требованиям статьи ГФУ соответствуют все серии порошков, а требованиям Приказа не соответствуют только некоторые серии исследуемых порошков. Установлено, что требования Приказа № 626 более жесткие, чем требования ГФУ.

При проведении исследования соответствия качества данных порошков статье 2.9.40 ГФУ было установлено, что все порошки, приготовленные по массе соответствуют требованиям данной статьи, а при их дозировании по объему присутствуют серии, параметры качества которых превышают допустимые критерии. При сравнении полученных средних значений параметров соответствия требованиям статьи 2.9.40 ГФУ с требованиями Приказа МЗ Украины № 626 установлено, что для 5 из 16 серий порошков при дозировании по объему величина среднего значения превышает допустимые нормы отклонений. Все серии порошков при дозировании по массе и по объему соответствуют требованиям статьи ГФУ “Порошки для орального употребления”.

Для доказательства возможности использования в аптечной практике весов аналитических с точностью взвешивания до 2 и 3 знака, было проведено с их использованием дозирование порошков кислоты аскорбиновой по 0,5 г. Проведенные исследования доказали возможность использования данных весов в аптечной практике и свидетельствуют о более высоком качестве порошков при использовании для дозирования весов аналитических.

Проведено исследование соответствия качества других простых порошков аптечного приготовления требованям статьи 2.9.40 ГФУ, при котором были выделены факторы, которые влияют на их качество и оценена степень их влияния. В процессе исследования соответствия простых порошков требованиям статьи 2.9.40 ГФУ были валидированы методики количественного определения кислоты аминокапроновой методом алкалиметрии по методу Серенсена и гексаметилентетрамина по методу ацидиметрии. В результате исследований доказано, что данные методики могут быть использованы при определении количественного содержания данных веществ при анализе данных порошков в условиях аптек и лабораторий по контролю качества.

Было произведено исследование соответствия сложных порошков аптечного приготовления требованиям статьи 2.9.40 ГФУ по методу прямого определения с использованием результатов количественного определения действующих веществ. В процессе исследования были установлены и исследованы факторы, которые влияют на качество сложных порошков аптечного приготовления. Были исследованы кристаллографические характеристики компонентов исследуемых порошков, а также их фармако-

технологические параметры с целью оценки степени их влияния на однородность дозированных единиц готовых препаратов.

В процессе контроля качества сложных порошков димедрола была проведена валидация его титрования методом алкалиметрии с индикаторным определением точки эквивалентности и титрования методом аргентометрии по методу Фаянса. Установлено, что валидационные характеристики обеих методов не превышают своих критических значений. Метод алкалиметрии показал лучшие результаты и может быть использован даже при сужении допусков содержания до ± 5 %.

Для проведения дальнейших исследований были выбраны сложные порошки с кислотой аскорбиновой. При исследовании их соответствия требованиям статьи 2.9.40 ДФУ было установлено, что некоторые серии исследуемых порошков не соответствуют установленным требованиям. Это обуславливается большими различиями в размерах кристаллов компонентов порошков, а также разными показателями фармако-технологических параметров.

В результате проведенных исследований разработаны методические рекомендации по повышению качества простых и сложных порошков аптечного приготовления.

Ключевые слова: контроль качества, порошки аптечного приготовления, Государственная Фармакопея Украины.

SUMMARY

Savchenko L.P. Experimental research of the correspondence of the quality of the extemporal dosage powders to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. – A manuscript.

The thesis for the Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National university of pharmacy, Kharkiv, 2010.

Simple and compose extemporal powders were select with the purpose of establishment of parameters of the quality and their accordance to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The accordance to the requirements of the SPU (to the article 2.9.5 and 2.9.40) for these powders was tested. The factors which carry out considerable influence on quality of extemporal simple and compose powders were set and established in the process of research. Optimal methods for the quantitative determination of active ingredients of the tested powders were select during a research. The validation of quantitative determination methods of dimedrolum, acid aminocaproic and hexamethylentetraminum in the tested powders was done. The possibility of their use in the conditions of pharmacies and the quality control laboratories of medicines for the analysis of uniformity of dosage units. The conducted researches prove accordance of simple and compose extemporal powders to the requirements of the article 2.9.5 and 2.9.40 of the SPU. Recommendations for the upgrading of quality of the extemporal powders are developed on the basis of the conducted researches.

Key words: quality control, extemporal powders, State Pharmacopoeia of Ukraine.