МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШТРІМАЙТІС ОКСАНА ВІКТОРІВНА

УДК: 615.07:615.451:661.8

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ В УМОВАХ АПТЕКИ

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук
ЗДОРИК ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри фармацевтичної хімії
(м. Харків).

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ГРИЗОДУБ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ,
Державна Фармакопея України, Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
завідувач відділу, директор (м. Харків);

доктор фармацевтичних наук, професор
ВАСЮК СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри аналітичної хімії
(м. Запоріжжя).

Захист відбудеться «01» жовтня 2015 р. о $12^{\underline{00}}$ 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 ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «28» серпня 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Виготовлення концентрованих розчинів (концентратів) та напівфабрикатів в умовах виробничих аптек та їх використання при виготовленні екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) для зовнішнього та внутрішнього застосування є особливістю аптечної практики в Україні. Під терміном концентровані розчини у виробничих аптеках розуміють вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах. Виходячи з сучасного асортименту ЕЛЗ виробничих аптек України встановлено, що виготовлення концентрованих розчинів, що містять неорганічні солі: кальцію хлорид, калію бромід, калію йодид, натрію бромід – є необхідним та обґрунтованим.

Світові тенденції з удосконалення якості лікарських засобів (ЛЗ) та впровадження систем забезпечення якості на виробництві сьогодні стосуються не лише фармацевтичних фабрик, але й аптек, що виготовляють ЛЗ. Забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення не обмежується впровадженням стандартів належного виготовлення, але має включати відповідні вимоги до контролю якості, валідації аналітичних методик, впровадження стандартних операційних процедур (СОП), дослідження стабільності. Сучасними методами оцінки належного виробництва і якості фармацевтичної продукції є впровадження систем управління ризиками з якості.

Належне виготовлення, зберігання і використання концентрованих розчинів є запорукою якості ЕЛЗ. Аналіз ризиків при виготовленні і контролі якості, валідація аналітичних методик, комплексне обґрунтування вибору методик контролю якості з урахуванням економічної складової, а також вивчення стабільності розчинів-концентратів аптечного виготовлення (кальцію хлориду, калію броміду, калію йодиду, натрію броміду) дозволить покращити розуміння процесів, запропонувати коригувальні процедури і шляхи запобігання виникнення дефектів на шляху безперервного покращення якості та безпеки ЕЛЗ.

Зв’язок з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукових досліджень, що проводяться співробітниками Національного фармацевтичного університету у напрямку стандартизації лікарських засобів аптечного виготовлення і розробки та валідації методик контролю якості лікарських засобів. Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0108U000376) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження є визначення підходів до забезпечення якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення, що містять кальцію хлорид, калію бромід, натрію бромід, калію йодид.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- проаналізувати асортимент ЕЛЗ, що виготовляють з використанням розчинів-концентратів та обрати ті, що користуються попитом;
- провести аналіз літературних джерел щодо принципів та підходів оцінки ризиків, існуючих методів аналізу розчинів неорганічних солей, валідації аналітичних методик, методів розрахунку витрат в аптеці та вивчення стабільності ЛЗ;
- провести аналіз ризиків на етапах виготовлення, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів в умовах аптеки методом аналізу режимів, наслідків і критичності відмов (FMECA), встановити основні шляхи зменшення ризиків;
- провести кваліфікацію pH-метрів та розробити СОП потенціометричного визначення pH в умовах аптеки;
- розрахувати прогнозовану невизначеність аналізу для методик кількісного визначення кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах та провести їх валідацію відповідно до вимог ДФУ;
- розробити підхід до проведення порівняльного економічного аналізу аналітичних методик та проаналізувати економічну складову методик кількісного визначення солей неорганічних кислот у концентрованих розчинах;
- обрати оптимальні методики для кількісного аналізу досліджуваних розчинів з урахуванням валідаційних та економічних характеристик;
- вивчити стабільність досліджуваних концентрованих розчинів кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду, калію йодиду, визначити умови зберігання та термін придатності.

Об'єкт дослідження. Визначення факторів, що сприяють забезпеченню якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення, що містять солі неорганічних кислот.

Предмет дослідження. Методики кількісного визначення кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення; потенціометричне визначення pH; кваліфікація аналітичного обладнання; вибір показників і критеріїв якості концентрованих розчинів кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду, калію йодиду аптечного виготовлення; обґрунтування умов зберігання та термінів придатності концентрованих розчинів; дослідження мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених задач були застосовані методи: хімічні (метод аргентометрії, меркуриметрії, комплексонометрії, броматометрії, йодатометрії); фізичні та фізико-хімічні (рефрактометрія, потенціометричне визначення pH, визначення прозорості і ступеня каламутності рідин, визначення ступеня забарвлення рідин); біологічні (мікробіологічна чистота); метод управління ризиками (метод аналізу режимів, наслідків і критичності відмов (FMECA)); економіко-статистичні методи (анкетування, систематизації даних, спостереження і збору фактів, логічного

аналізу); валідація аналітичних методик; статистичні методи обробки експериментальних даних хімічного експерименту.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше проведений системний аналіз ризиків на етапах виготовлення, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду і калію йодиду аптечного виготовлення. За результатами проведеного аналізу ризиків доведено, що погіршення якості ЕЛЗ або формування помилкових суджень про їх якість найбільш ймовірне на етапах виготовлення та контролю якості; запропоновані шляхи зменшення ризиків при виготовленні і контролі якості концентрованих розчинів в умовах виробничих аптек.

Вперше здійснено валідацію методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду і калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). На основі валідаційних характеристик обґрунтована можливість використання титриметричних і рефрактометричного методів для кількісного визначення досліджуваних концентрованих розчинів.

Розроблено підхід до розрахунку та порівняння вартості методик кількісного визначення солей неорганічних кислот у концентратах аптечного виготовлення. Здійснено порівняльний економічний аналіз методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду і калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення з урахуванням їх валідаційних характеристик.

Вперше проведено вивчення стабільності концентрованих розчинів кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду і калію йодиду аптечного виготовлення за показниками якості: прозорість, кольоровість, pH, ідентифікація, кількісне визначення, мікробіологічна чистота. За отриманими результатами експериментальних досліджень встановлені терміни придатності та умови зберігання.

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень мають практичне значення для розробки підходів до стандартизації концентрованих розчинів аптечного виготовлення; розробки процедур вивчення стабільності внутрішньоаптечних заготовок та ЕЛЗ; проведення контролю якості концентрованих розчинів кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у виробничих аптеках та лабораторіях з контролю якості лікарських засобів та виробів медичного призначення Державних служб з лікарських засобів.

За результатами дослідження особливостей визначення pH у виробничих аптеках оформлено інформаційний лист про нововведення у галузі охорони здоров’я № 119 від 11.04.2014 р. «Стандартна операційна процедура потенціометричного визначення pH в умовах аптеки».

Запропонований підхід до вибору методик кількісного визначення ЕЛЗ в умовах аптек на основі валідаційних та економічних характеристик. За результатами вивчення стабільності у часі запропоновані практичні рекомендації щодо термінів і умов зберігання концентрованих розчинів

кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у виробничих аптеках, запропонована зміна термінів їх придатності у порівнянні з тими строками, що наведені в ДФУ. Отримані результати експериментальних досліджень з валідації методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення, вивчення термінів і умов зберігання досліджуваних концентратів можуть бути використані для розробки монографій для впровадження до ДФУ.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в практику виробничих аптек ТДВ «Рівнефармація», лабораторій з контролю якості лікарських засобів та виробів медичного призначення Державних служб з лікарських засобів у Рівненській, Волинській, Сумській областях та у навчальний процес кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. У комплексних дослідженнях за темою дисертаційної роботи, проведених колективом співавторів, особисто дисертантом:

- проаналізований асортимент ЕЛЗ, які виготовляють з концентрованих розчинів у виробничих аптеках України;
- проведений огляд літератури стосовно управління ризиками якості, валідації аналітичних методик, вивчення стабільності ЛЗ, розробки СОП, потенціометричного вимірювання pH, методів контролю якості кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду в умовах аптеки;
- проведене анкетування працівників виробничих аптек стосовно ризиків під час виготовлення, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів, здійснений аналіз ризиків методом FMECA;
- розроблено стандартну операційну процедуру потенціометричного визначення pH в умовах аптеки;
- проведені експериментальні дослідження з валідації методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах та розрахунку валідаційних характеристик;
- розроблений підхід до проведення порівняльного економічного аналізу методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення;
- здійснено порівняння вартості методик кількісного визначення солей неорганічних кислот у концентратах аптечного виготовлення;
- виконані експериментальні дослідження з вивчення стабільності досліджуваних концентрованих розчинів, встановлені терміни придатності;
- написані розділи дисертації, сформульовані висновки.

Дослідження мікробіологічної чистоти при зберіганні концентрованих розчинів проводили на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету під керівництвом д. фарм. н., доц. Стрілець О. П.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Георгіянц В. А., Здориком О. А., Дроздовою О. О., Савченко Л. П., Бисага Є. І., Арзуманов П. С.) працях наводиться за текстом дисертації і в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичних конференціях: «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2009, 2012, 2014), «Фармация Казахстана» (Шымкент, 2009), «XIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених» (Тернопіль, 2009), Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів і молодих вчених (Чернівці, 2012, 2013), VII науково-практична конференція з міжнародної участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013), IV всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014), «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, у тому числі 8 статей (у наукових фахових виданнях), 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), переліку матеріалів та методів дослідження (розділ 2), трьох експериментальних розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Основний текст дисертації викладено на 128 сторінках. Робота ілюстрована 154 таблицями, 24 рисунками. Перелік використаних джерел містить 163 найменування, з яких 67 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Особливості виготовлення та контролю якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення (огляд літератури). Огляд літератури присвячено аналізу асортименту ЕЛЗ, які на сьогодні виготовляють в умовах аптек з використанням концентрованих розчинів, наукових даних щодо виготовлення та контролю якості концентрованих розчинів в умовах аптек, принципів управління ризиками та методик проведення аналізу ризиків, вивченню стабільності ЛЗ та встановленню термінів придатності. За результатами досліджень встановлено, що сьогодні значним попитом користуються ЕЛЗ, що містять солі неорганічних кислот (кальцію хлорид, калію бромід, натрію бромід, калію йодид), у зв’язку з чим існує необхідність виготовлення їх концентрованих розчинів.

Розділ 2. Об’єкти та методи дослідження. В результаті проведеного аналізу рецептури ЕЛЗ виробничих аптек Рівненської, Волинської, Харківської та Сумської областей для дослідження були обрані наступні концентрати: розчини кальцію хлориду 20 % і 50 %, розчин натрію броміду 20 %, розчин калію броміду 20 %, розчин калію йодиду 20 %.

У розділі описані методи дослідження: визначення прозорості і ступеня каламутності рідин, потенціометричне визначення pH, рефрактометрія, випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів; метод

аналізу режимів, наслідків і критичності відмов; методологія вивчення економічної складової методик кількісного визначення; дослідження стабільності ЛЗ.

Розділ 3. Оцінка ризиків при виготовленні та контролі якості концентрованих розчинів. Кваліфікація pH-метрів та розробка СОП потенціометричного визначення pH в умовах аптеки. Належне виготовлення, контроль якості, зберігання і використання концентрованих розчинів у виробничих аптеках є запорукою якості ЕЛЗ, які готують із концентратів. Сучасними методами оцінки виробництва і контролю якості фармацевтичної продукції є системи управління ризиками, метою впровадження яких є вдосконалення процесів на виробництві, впровадження коригувальних процедур, безперервне покращення безпеки ЛЗ.

Оцінку ризиків при виготовленні і контролі якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення здійснювали за допомогою методу аналізу режимів, наслідків і критичності відмов (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA)). Аналіз ризиків проводили за підтримки персоналу виробничих аптек Рівненської, Волинської, Харківської та Сумської областей. Було розроблено анкету із зазначенням можливих ризиків та наслідків. Під час анкетування пропонувалося оцінити за 10-бальною шкалою можливі ризики та дефекти відповідно до етапу, на якому вони виникають. Визначали ймовірність виникнення, значимість потенційного дефекту та ймовірність виявлення дефекту. Усього в тестуванні приймало участь 87 спеціалістів (завідуючі аптек, провізори-аналітики, провізори-технологи, фармацевти), включаючи співробітників кафедр аптечної технології та фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Для оцінки цих показників розробили шкалу значимості дефектів, що наведена у табл. 1.

Таблиця 1

Шкала значимості дефектів

Фактор S (значимість дефекту)	**Фактор O (ймовірність виникнення дефекту)**	**Фактор D (ймовірність виявлення дефекту)**
1 – дуже низька (майже немає проблем)	1 – дуже низька	1 – майже напевно дефект буде виявлений
2 – низька (проблеми вирішуються працівником)	2 – низька	2 – дуже добре виявлення
3 – не надто серйозна	3 – не дуже низька	3 – добре
4 – нижче середнього	4 – нижче середнього	4 – помірно добре
5 – середня	5 – середня	5 – помірне
6 – вище середнього	6 – вище середнього	6 – слабке
7 – досить висока	7 – близька до високої	7 – дуже слабке
8 – висока	8 – висока	8 – погане
9 – дуже висока	9 – дуже висока	9 – дуже погане
10 – катастрофічна (небезпека для людей)	10 – 100 %-ва	10 – практично неможливо виявити

Дані, отримані в ході анкетування, були статистично опрацьовані, результати проведеного дослідження наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Оцінка виникнення, значимості та виявлення дефектів

Етап	Можливі ризики	Наслідки	S	O	D	S×O×D
Виготовлення концентрованого розчину	1.1. Неправильний розрахунок кількості інгредієнтів (неврахування вмісту вологи, домішок)	Виготовлення концентратів неправильної концентрації. Збільшення часу для виготовлення розчину з необхідною концентрацією (коригування концентрації і повторне кількісне визначення)	4	2	1	8
	1.2. Помилка при використанні таблиць розрахунку інгредієнтів для виготовлення концентратів		4	1	1	4
	1.3. Описка		3	1	1	3
	1.4. Незадовільна санітарна підготовка персоналу, приміщення і обладнання	Забруднення продукту (хімічне, мікробіологічне). Нанесення шкоди здоров'ю пацієнта	9	2	2	36
	1.5. Невідповідність умов виробництва (температурного режиму, чистоти робочого місця)	Зниження якості продукту. Приготування розчинів неправильної концентрації. Забруднення продукту. Нанесення шкоди здоров’ю пацієнта	8	2	2	32
	1.6. Незадовільна підготовка, невідповідність матеріалів, лікарських і допоміжних речовин	Забруднення продукту. Використання речовин, які не входять у склад. Брак. Нанесення шкоди здоров'ю пацієнта	9	2	2	36
	1.7. Незадовільна якість навчання технологічного персоналу	Неправильне ведення процесу. Зниження якості продукту. Брак. Забруднення продукту. Нанесення шкоди здоров'ю пацієнта	6	2	2	24
	1.8. Використання неповіреного мірного обладнання	Виготовлення концентратів неправильної концентрації. Приготування ЕЛЗ неправильної концентрації. Збільшення часу для виготовлення розчину (коригування концентрації і повторне кількісне визначення)	5	2	2	20
	1.9. Незадовільна якість ведення реєстраційних документів персоналом	Порушення технологічних розрахунків. Неповні дані результатів аналізу	3	2	2	12
Хімічний контроль	2.1. Використання невалідованих аналітичних методик	Зниження якості проведення аналізу. Отримання недостовірних даних. Збільшення витрат та затрат у часі	9	5	3	135
	2.2. Використання неповіреного аналітичного обладнання, реактивів, які не відповідають вимогам фармакопеї		9	2	3	54
	2.3. Незадовільна якість навчання персоналу		6	3	2	36
	2.4. Невідповідність умов відбору, транспортування, проведення аналізу (температура, вологість, світло)		4	5	2	40
	2.5. Невідповідне документування результатів аналізу	Неповні дані результатів аналізу	6	2	2	24
Фільтрування	3.1. Використання невідповідних фільтрів для проціджування	Зниження якості продукту. Брак. Забруднення продукту. Нанесення шкоди здоров'ю	7	2	2	28
	3.2. Невідповідність умов виробництва (температурного режиму, чистоти)		8	2	2	32
	3.3. Незадовільна якість навчання персоналу		6	2	2	24
Органолептичний контроль	4.1. Невиявлений брак (присутність механічних домішок, нехарактерний колір, запах)	Зниження якості продукту. Брак. Нанесення шкоди здоров'ю	9	2	2	36
	4.2. Незадовільна якість навчання персоналу		5	2	1	10

Продовження таблиці 2

	4.3. Приготування більшого/меншого об’єму, аніж необхідно	Збільшення витрат та затрат у часі	3	1	1	3
	4.4. Незадовільна якість ведення реєстраційної документації	Неповні дані	2	1	1	2
Упаковка і маркування	5.1. Невідповідна підготовка закупорювального матеріалу	Фізичне, хімічне, мікробіологічне забруднення. Нестабільність розчину. Зменшення терміну придатності концентрату. Нанесення шкоди здоров'ю пацієнта	9	2	5	90
	5.2. Незадовільна якість навчання персоналу		7	2	1	14
	5.3. Підготовка етикеток (низька якість друку)	Помилкове маркування (строку придатності, концентрації, найменування). Нанесення шкоди здоров'ю пацієнта	7	1	1	7
Зберігання. Використання при виготовленні ЕЛЗ	6.1. Невідповідність умов зберігання	Зниження якості продукту. Нестабільність розчину. Зменшення строку придатності концентрату. Нанесення шкоди здоров'ю	8	4	2	64
	6.2. Незадовільна якість навчання персоналу	Зниження якості продукту. Фізичне, хімічне, мікробіологічне забруднення. Нестабільність розчину. Зменшення терміну придатності концентрату. Нанесення шкоди здоров’ю	6	2	1	12
	6.3. Невідповідність правил, умов використання концентратів, відбору аліквот для приготування ЕЛЗ		6	2	5	60

Добуток факторів S×O×D являє собою кількісну оцінку дефекту з точки зору її значимості відносно наслідків, ймовірності виникнення та ймовірності виявлення.

Проводили аналіз та порівняння пріоритетного числа ризику (ПЧР) основних етапів виготовлення концентрованих розчинів в умовах виробничих аптек. Загальне значення $ПЧР_{заг.}$ склало 846. Найвагомішими за розрахованими значеннями ПЧР є етапи хімічного контролю якості (289), виготовлення концентрату (175) та зберігання і використання розчину (136). В результаті аналізу проведеного дослідження з’ясували, що найвище значення ПЧР характерно для ризику використання невалідованих аналітичних методик – 135 (16 %). Це можна пояснити тим, що на сьогоднішній день достатньо часто персонал виробничих аптек не має можливості вибору валідованих методик контролю якості. На більшості етапів виникає ризик незадовільної підготовки персоналу, ПЧР цього ризику на усіх етапах складає 120 (14,2 %). Це свідчить про те, що є необхідність підвищення кваліфікації персоналу, розробки СОП і технологічних інструкцій. Достатньо часто виникають ризики, внаслідок яких дефектом є нестабільність розчину. Загальне ПЧР таких ризиків склало 240 (28,4 %). Тому існує необхідність вивчення фізичної, хімічної стабільності концентрованих розчинів та мікробіологічної чистоти у процесі їх зберігання та використання при виготовленні ЕЛЗ.

Метод потенціометричного визначення pH є стандартним інструментальним методом визначення водневого показника, який широко використовують при контролі якості та виготовленні ЛЗ. Відповідно до вимог ДФУ pH-метр для аналітичних цілей повинен мати діапазон відтворення значення 0,05 одиниць pH або 0,003 В при вимірюванні за температури 20-

25 ˚С. За результатами аналізу pH-метрів, які сьогодні є доступними на ринку та використовуються виробничими аптеками, встановлено їх відповідність фармакопейним вимогам та економічну доступність. З метою стандартизації проведення рутинних операцій з визначення pH та калібрування обладнання було розроблено СОП потенціометричного визначення pH в умовах аптеки, яка включає загальні положення, порядок вимірювання pH, калібрування, очищення та відновлення електродів.

Розділ 4. Обґрунтування вибору методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду та калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення. Вибір аналітичної методики для вирішення поставленого завдання в умовах виробничих аптек є об’ємним та трудомістким. Критерії вибору методики включають метрологічні характеристики методики, умови проведення аналізу, обладнання та витрати, що необхідні для проведення аналізу.

На підставі вивчення та аналізу даних літератури були обрані методики кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду та калію йодиду для їх подальшої валідації. Для аналізу концентрованих розчинів солей неорганічних кислот можуть використовуватись різноманітні титриметричні та рефрактометричний методи, перелік методик наведений у табл. 3. Валідацію аналітичних методик проводили згідно із стандартизованою процедурою, розробленою проф. Євтіфєєвою О. А. Критерії валідаційних характеристик розраховували відповідно до допусків вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів, наведених у ДФУ (± 5 %). Для обраних методик вивчали такі валідаційні характеристики, як: лінійність, правильність, прецизійність, відтворюваність у діапазоні застосування 80-120 % від номінальної кількості солей у концентрованому розчині. Попередньо методики були адаптовані до вимог ДФУ, змінено пробопідготовку, аліквоти концентрованих розчинів, розрахована прогнозована невизначеність аналізу (табл. 3).

Таблиця 3

Невизначеність методик кількісного визначення солей неорганічних кислот у концентрованих розчинах

Метод	Прогнозована повна невизначеність методики, %				
	Розчин KBr 20 %	Розчин NaBr 20 %	Розчин KI 20 %	Розчин $CaCl_2$ 20 %	Розчин $CaCl_2$ 50 %
Аргентометрія за методом Фольгарда	1,36	1,44	1,28	–	–
Аргентометрія за методом Фаянса	1,00	0,96	1,16	0,97	1,32
Аргентометрія за методом Мора	1,00	0,96	–	0,97	1,32
Меркуриметрія	1,12	1,44	1,25	1,09	1,37
Броматометрія	–	–	1,22	–	–
Йодатометрія	–	–	1,17	–	–
Комплексонометрія	–	–	–	0,91	1,23
Рефрактометрія	1,23	1,10	1,10	1,25	0,53

За результатами розрахунку теоретичної невизначеності аналізу встановлено, що невизначеність титриметричних методик варіює у діапазоні 0,91-1,44 %, рефрактометричних 0,53-1,25 %. Аргентометрія за методом Фольгарда характеризується найбільшою невизначеністю, оскільки є методом зворотного титрування, методики прямої аргентометрії та рефрактометрії – найменшою. Слід зазначити, що згідно цієї характеристики усі аналізовані методики є прийнятними для використання у фармацевтичному аналізі, оскільки не перевищують значення максимально допустимої теоретичної невизначеності ($\Delta_{As} \leq 1{,}60$ %) для допусків вмісту ± 5 %.

З метою валідації методик кількісного визначення натрію та калію бромідів у 20 % концентрованих розчинах аптечного виготовлення були відібрані методики аргентометрії за методом Фольгарда, Мора, Фаянса, меркуриметрії та рефрактометрії. В результаті вивчення метрологічних характеристик методик кількісного визначення натрію та калію броміду (табл. 4) та порівняння з валідаційними критеріями встановили, що кількісне визначення у концентрованих розчинах можна проводити методом рефрактометрії та методами прямої та зворотної аргентометрії. В результаті міжлабораторних досліджень рефрактометричних методик кількісного визначення натрію броміду та калію броміду встановлено, що методики відтворюються з довірчою вірогідністю 95 %, відхилення одиничного значення складають 100,16±0,70 % та 99,84 ±0,97 % відповідно. Методика меркуриметрії характеризується значною систематичною похибкою, не відповідає вимогам до лінійності – значення систематичної похибки на кінцях діапазону визначення ($\delta_{RL80,\ 120}$) перевищують критерій максимальної систематичної похибки 1,07 %.

Таблиця 4

Валідаційні характеристики методик кількісного визначення натрію та калію броміду у 20 % концентрованих розчинах аптечного виготовлення

Валідаційні характеристики	Аргентометрія за методом Фольгарда		Аргентометрія за методом Мора		Аргентометрія за методом Фаянса		Меркуриметрія		Рефрактометрія	
	NaBr	KBr	NaBr	KBr	NaBr	KBr	NaBr	KBr	NaBr	KBr
Точність та прецизійність										
Z, %	100,47	99,77	100,24	100,27	100,28	100,22	101,01	101,21	99,89	99,49
S_z, %	0,58	0,35	0,44	0,34	0,47	0,33	0,47	0,37	0,37	0,43
Δ_z, %	1,02	0,62	0,77	0,59	0,83	0,58	0,81	0,65	0,66	0,76
δ, %	0,47	0,23	0,24	0,27	0,28	0,22	1,01	1,21	0,11	0,51
Лінійність										
b	1,03	0,99	1,00	1,02	0,99	0,99	0,99	1,01	0,99	0,99
a	-2,38	0,09	-0,53	-1,48	1,11	1,59	1,44	-0,19	1,37	-0,27
S_o	0,48	0,37	0,42	0,24	0,43	0,27	0,44	0,35	0,31	0,45
r	0,9995	0,9997	0,9996	0,9999	0,9996	0,9998	0,9996	0,9997	0,9998	0,9996
$\delta_{RL\ 80}$, %	-0,08	-0,21	0,12	-0,06	0,54	0,58	1,34	1,16	–	–
$\delta_{RL\ 120}$, %	0,91	0,25	0,34	0,55	0,08	0,08	0,74	1,24	–	–

За результатами валідації рефрактометричної методики кількісного визначення калію йодиду у 20 % розчині встановлено, що методика

характеризується достатньою збіжністю, правильністю та відтворюваністю на всьому концентраційному діапазоні, об'єднане середнє складає 99,98 % відносний довірчий інтервал 0,86 %. При валідації титриметричних методик (йодатометричної, броматометричної, аргентометричних за методами Фольгарда та Фаянса) було підтверджено їх відповідність вимогам ДФУ, методики відтворюються в умовах двох різних лабораторій, відхилення одиничного значення складають 100,39±0,68 %, 99,8513±1,16 %, 100,13±1,11 % та 100,26±0,68 % відповідно. При вивченні меркуриметричної методики кількісного визначення калію йодиду встановлено, що коефіцієнти лінійного рівняння перевищують розраховані критерії, значення систематичної похибки на кінці діапазону (δ_{RL120}) перевищує критерій, тобто методика не відповідає вимогам до лінійності. Результати аналізу представлені у табл. 5.

Таблиця 5

Валідаційні характеристики методик кількісного визначення калію йодиду у 20% концентрованому розчині аптечного виготовлення

Валідаційні характеристики	Йодатометрія	Броматометрія	Аргентометрія за Фаянсом	Аргентометрія за Фольгардом	Меркуриметрія	Рефрактометрія
Точність та прецизійність						
Z, %	100,37	99,76	100,58	100,09	100,91	99,92
S_z, %	0,29	0,59	0,38	0,54	0,39	0,56
Δ_z, %	0,51	1,04	0,68	0,95	0,68	0,98
δ, %	0,37	0,24	0,58	0,09	0,91	0,08
Лінійність						
b	1,00	0,99	0,99	1,00	1,03	1,01
a	0,27	0,09	1,07	-0,07	-1,53	-0,84
S_o	0,30	0,58	0,35	0,58	0,34	0,57
r	0,9998	0,9992	0,9997	0,9993	0,9998	0,9993
$\delta_{RL\ 80}$, %	0,43	-0,23	0,83	0,07	0,56	–
$\delta_{RL\ 120}$, %	0,32	-0,26	0,38	0,10	1,19	–

Для валідації методик кількісного визначення кальцію хлориду у 20 % та 50 % розчинах були відібрані комплексонометрична, меркуриметрична, аргентометричні, рефрактометрична методики. Відповідно до отриманих результатів встановлено, що методи комплексонометрії, прямої аргентометрії та рефрактометрії є прийнятними для аналізу концентрованих розчинів кальцію хлориду в умовах виробничих аптек та лабораторій з контролю якості. У порівнянні, метод меркуриметрії характеризується більшою систематичною похибкою, вимоги до одночасної статистичної незначущості коефіцієнтів лінійного рівняння і практичної прийнятності значень систематичної похибки на кінцях діапазону визначення у жодній з лабораторій не виконуються. Меркуриметрична методика кількісного визначення кальцію хлориду не відповідає вимогам ДФУ стосовно лінійності. Валідаційні характеристики методик кількісного визначення розчинів кальцію хлориду представлені у табл. 6.

Таблиця 6

Валідаційні характеристики методик кількісного визначення кальцію хлориду у 20 % та 50 % концентрованих розчинах аптечного виготовлення

Валідаційні характеристики	Комплексонометрія		Аргентометрія за методом Мора		Аргентометрія за методом Фаянса		Меркуриметрія		Рефрактометрія	
	$CaCl_2$ 50%	$CaCl_2$ 20%	$CaCl_2$ 50%	$CaCl_2$ 20%	$CaCl_2$ 50%	$CaCl_2$ 20%	$CaCl_2$ 50%	$CaCl_2$ 20%	$CaCl_2$ 50%	$CaCl_2$ 20%
Точність та прецизійність										
Z, %	100,23	99,98	100,22	100,33	100,34	100,37	100,90	100,34	99,76	100,20
S_z, %	0,33	0,17	0,37	0,19	0,47	0,24	0,39	0,56	0,65	0,36
Δ_z, %	0,58	0,29	0,66	0,34	0,84	0,43	0,69	0,98	1,14	0,64
δ, %	0,23	0,02	0,22	0,33	0,34	0,37	0,90	0,34	0,24	0,20
Лінійність										
b	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,01	0,99	0,97	1,01	1,02
a	0,83	0,47	0,52	0,44	1,14	-0,46	1,20	3,42	-1,45	-1,38
S_o	0,33	0,17	0,35	0,36	0,45	0,25	0,33	0,27	0,62	0,32
r	0,9998	0,9999	0,9997	0,9999	0,9995	0,9999	0,9998	0,9998	0,9992	0,9998
$\delta_{RL\ 80}$, %	0,43	0,09	0,34	0,43	0,59	0,26	1,17	1,13	–	–
$\delta_{RL\ 120}$, %	0,08	0,11	0,13	0,24	0,13	0,45	0,67	0,29	–	–

Проведене порівняння вартості методик кількісного визначення солей неорганічних кислот. У ході досліджень попередньо було розроблено підхід до розрахунку вартості проведення методик кількісного визначення. Витрати для проведення аналізу складається з вартості реактивів (взято середнє значення цін з каталогів фірм-постачальників) та вартості роботи провізора-аналітика, пов’язаної з приготуванням реактивів та виконанням досліду. Час, витрачений на проведення необхідних операцій, визначали шляхом спостереження за роботою аналітиків в аптеках та лабораторіях з контролю якості лікарських засобів. Вартість 1 хв роботи розрахували від середньої заробітної плати провізора-аналітика вищої категорії. Вартість використання приладів, необхідних для проведення дослідження, розрахували згідно паспорту приладів. Приготування реактивів та титрованих розчинів розраховували згідно методик наведених у ДФУ або ДФ СРСР XI. Результати порівняльного економічного аналізу методик кількісного визначення концентрованих розчинів наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1 вартість проведення рефрактометричного аналізу за усіма показниками значно нижча від інших. Титриметричні методики окрім аргентометрії за методом Фольгарда, різняться лише вартістю реактивів. Час, витрачений на проведення аналізу та, відповідно, його вартість для методик прямої аргентометрії, меркуриметрії, броматометрії, йодатометрії та комплексонометрії однаковий. За економічними показниками серед титриметричних методик безперечний лідер – меркуриметрія, але разом з тим метрологічні характеристики цього методу у порівнянні з іншими виявляють більшу систематичну похибку. З урахуванням результатів валідації методик кількісного визначення та їх вартості оптимальними є методики прямої

аргентометрії. Для кількісного визначення калію йодиду у концентрованому розчині рекомендованими є методи йодатометрії і аргентометрії за методом Фаянса; для кальцію хлориду – метод комплексонометрії.

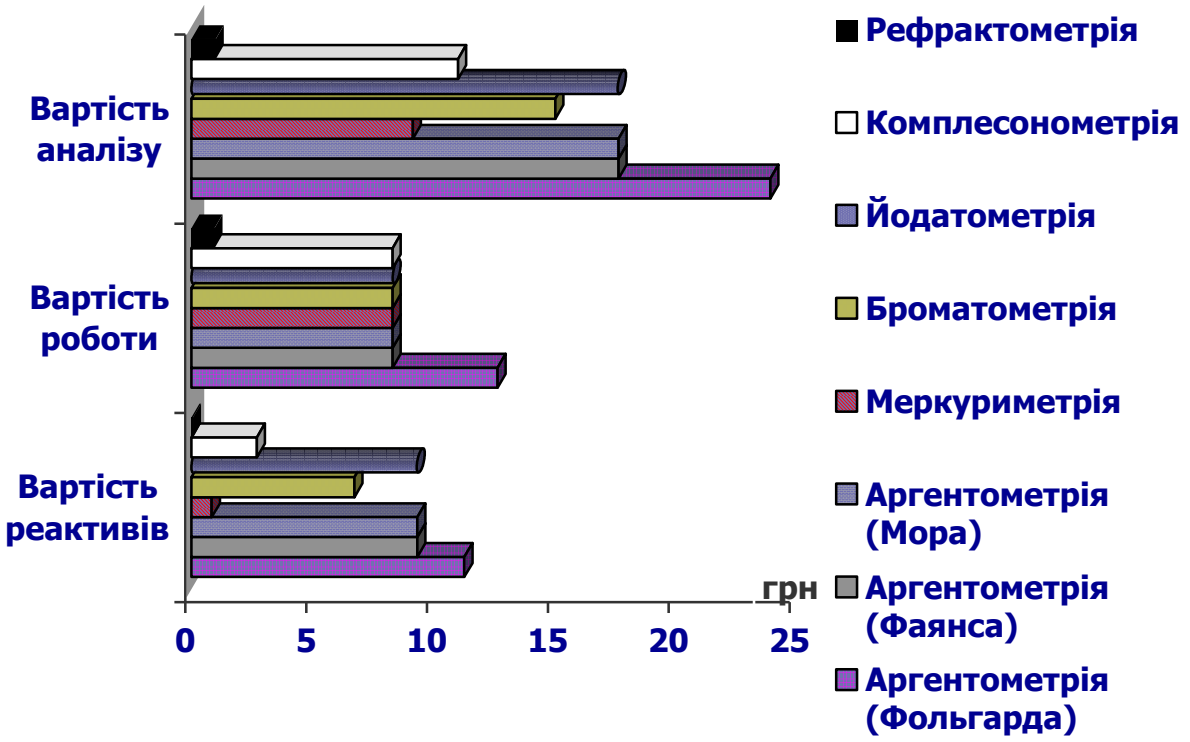

Рис. 1. Вартість проведення кількісного визначення солей неорганічних кислот у концентрованих розчинах аптечного виготовлення

Розділ 5. Вивчення стабільності концентрованих розчинів. З метою дослідження стабільності концентрованих розчинів у процесі їх зберігання та використання виробничою аптекою за визначеною технологією виготовляли по три серії концентратів. Для порівняння три серії концентрованих розчинів виготовляли з використанням води очищеної свіжопрокип'яченої (CA50, CA20, NA20, KA20, IA20), яку використовують у виробничих аптеках, та води для ін'єкцій промислового виробництва (CB50, CB20, NB20, KB20, IB20). Розчини фасували у скляні флакони 200 мл, закупорювали гумовими пробками та алюмінієвими ковпачками. З метою вивчення впливу температурного режиму розчини зберігали за різних умов при температурі 5±3 ºС та 25±2ºС у темному місці. Фізичний, хімічний та мікробіологічний контроль якості проводили одразу після приготування розчинів, та з частотою дослідження 7 днів, тобто на 7, 14, 21 та 28 дні. Серед обраних показників якості концентрованих розчинів були: прозорість, кольоровість розчину, визначення pH, ідентифікація, кількісне визначення, мікробіологічна чистота.

У результаті вивчення прозорості та кольоровості встановили, що стабільними протягом 28 діб є усі аналізовані розчини, окрім 20 % розчину калію йодиду (на 14 день випробувань – розчин набуває слабко-жовтого забарвлення). Ідентична ситуація склалася і з визначенням показника pH. Значення pH розчину калію йодиду 20 % на 14 день випробувань знизився до

4,70-4,90, що нижче критерію (5,25-7,00). Дослідження стабільності 20 % розчину калію йодиду були зупинені на 14 день у зв'язку із втратою стабільності за фізико-хімічними показниками. За результатами дослідження хімічної стабільності (ідентифікація та кількісне визначення) концентрованих розчинів кальцію хлориду 20 % і 50 %, натрію броміду 20 % і калію броміду 20 % підтверджено, що всі концентровані розчини відповідають даним показникам якості протягом 28 діб.

При вивченні мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів використовували метод ДФУ: визначення загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій і грибів (метод двошарового посіву). У відповідності до вимог ДФУ 1 мл готової водної лікарської речовини для орального застосування повинен містити не більше 100 аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і 10 дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), а також повинні бути відсутні бактерії Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Результати вивчення мікробіологічної чистоти концентратів у досліджуваному проміжку часу наведені на рис. 2.

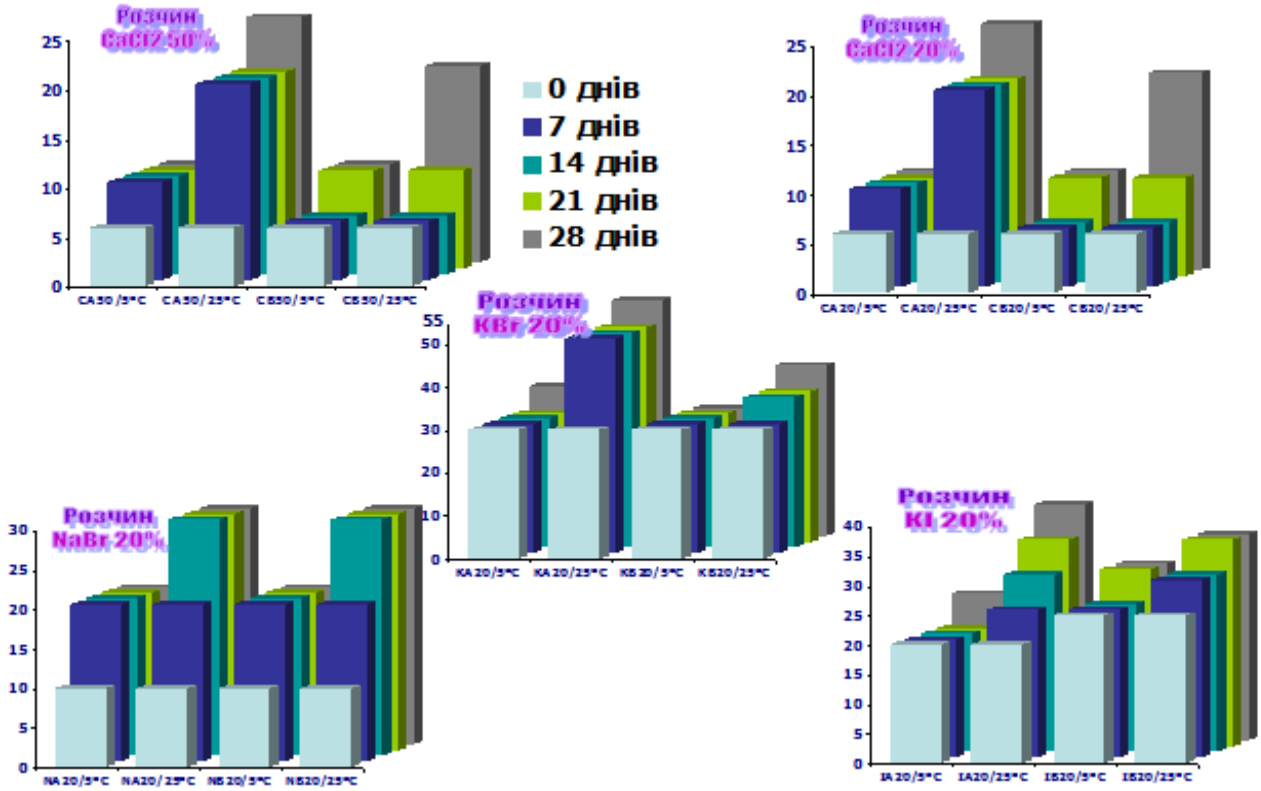

Рис. 2. Результати вивчення мікробіологічної чистоти концентратів на наявність аеробних мікроорганізмів

Усі досліджувані розчини відповідають вимогам ДФУ по показнику мікробіологічної чистоти протягом 28 діб. Кількість аеробних бактерій не перевищує 100, кількість дріжджових та пліснявих грибів – 10, бактерії *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* відсутні. При зберіганні розчинів при температурі 25±2ºС є більша тенденція до збільшення кількості бактерій. Значення аналізованих показників свідчать про те, що суттєвої різниці між розчинами, приготованими на воді очищеній та розчинами, приготованими на воді для ін'єкцій, немає.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, що виявляється у визначенні підходів до забезпечення якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення, що містять кальцію хлорид, калію бромід, натрію бромід, калію йодид, а саме, у проведенні аналізу ризиків при виготовленні та контролі якості концентратів, валідації методик кількісного визначення, проведенні порівняльного економічного аналізу методик кількісного визначення, вивченні стабільності.

1. На основі аналізу сучасного асортименту ЕЛЗ встановлено, що досить часто виготовляють концентровані розчини неорганічних солей, а саме: кальцію хлориду 50 % та 20 %, натрію броміду 20 %, калію броміду 20 % та калію йодиду 20 %.
2. Вперше проведено аналіз ризиків на етапах виготовлення, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів в умовах аптеки методом аналізу режимів, наслідків і критичності відмов. Встановлено, що найбільше число ризиків виникнення дефектів зустрічається на етапах виготовлення і контролю якості. Встановлено, що основними шляхами зменшення ризиків є підвищення кваліфікації персоналу, розробка СОП, підвищення уваги до підготовки виробничих приміщень, якості вихідної сировини, повірка і оновлення технологічного та аналітичного обладнання, закупорювального матеріалу, валідація аналітичних методик.
3. За результатами кваліфікації pH-метрів, які сьогодні є доступними на ринку та використовуються виробничими аптеками, встановлено їх відповідність фармакопейним вимогам та економічну доступність. Розроблено СОП потенціометричного визначення pH в умовах аптеки.
4. Здійснено валідацію методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду, калію йодиду у концентрованих розчинах. За результатами дослідження відтворюваності методик кількісного визначення натрію і калію броміду встановлено, що найменшою систематичною похибкою та стандартним відхиленням характеризуються методи прямої аргентометрії та метод рефрактометрії; для кальцію хлориду – методи комплексонометрії, прямої аргентометрії та рефрактометрії, для калію йодиду – методи йодатометрії, аргентометрії за Фаянсом та рефрактометрії.
5. При валідації методик меркуриметричного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду та калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення встановлено, що методика не відповідає вимогам до лінійності, систематична похибка на кінцях діапазону визначення перевищує критерій прийнятності.
6. Доведена необхідність розширення допусків вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів концентрованих розчинів, що наведені у Наказі МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» та їх узгодження з вимогами ДФУ до ± 5 %. Оскільки згідно допусків вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів, наведених у Наказі № 812 (± 1 % для розчинів з 20 % концентрацією та ± 2 % для розчинів з концентрацією 50 %)

жодна з аналізованих методик кількісного визначення, у тому числі і фармакопейні, є неприйнятними за результатами валідації.

7. Здійснено обґрунтування вибору методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду та калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення на основі валідаційних і економічних характеристик. Встановлено, що оптимальним для аналізу концентратів є метод рефрактометрії. Поміж титриметричних методик оптимальними є: для натрію броміду та калію броміду методи прямої аргентометрії, для кальцію хлориду – комплексонометрії, для калію йодиду – йодатометрії та аргентометрії за методом Фаянса.

8. За результатами дослідження фізичної, хімічної стабільності та мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів аптечного виготовлення (кальцію хлориду 20 % та 50 %, калію броміду 20 %, натрію броміду 20 %, калію йодиду 20 %) встановлено, що розчини кальцію хлориду 20 % та 50 %, калію броміду 20 % та натрію броміду 20 % є стабільними протягом 28 діб при зберіганні 5±3 ºС або 25±2 ˚С у темному місці. Розчин калію йодиду 20 % є стабільним протягом 10 діб.

9. Отримані результати впроваджені у роботу виробничих аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів, і можуть бути використані при розробці монографій на концентровані розчини для включення до ДФУ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Визначення метрологічних характеристик методів кількісного визначення калію йодиду в ЕЛЗ / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц, П. С. Арзуманов // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – № 21 (3). – С. 568–573. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, підготовка статті до друку).

2. Порівняння методик кількісного визначення 1 % розчину натрію броміду / В. А. Георгіянц, О. В. Штрімайтіс, Л. П. Савченко, Є. І. Бисага // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 51–53. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка експериментальних даних, участь у підготовці статті до друку).

3. Обґрунтування вибору методик кількісного визначення натрію броміду на основі економічних та валідаційних характеристик / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц, О. О. Дроздова // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 1 (24). – С. 58–62. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання статті).

4. Анализ валидационных и экономических характеристик методик количественного определения калия йодида / О. В. Штримайтис, О. А. Здорик, В. А. Георгиянц, Е. А. Дроздова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – № 25(168), вып. 24. – С. 254–257. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).

5. Економічний підхід до вибору методики кількісного визначення розчинів кальцію хлориду / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц, О. О.

Дроздова / Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3 (27). – С. 72–75. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів дослідження, участь у підготовці статті до друку).

6. Штрімайтіс О. В. Вивчення стабільності концентрованого розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – № 22 (4). – С. 323–328. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, написання статті).

7. Здорик А. А. Оценка рисков изготовления и контроля качества концентрированных растворов в условиях аптеки / А. А. Здорик, О. В. Штримайтис, В. А. Георгиянц // Вестник Фармации. – 2014. – № 1. – С. 16–21. (Особистий внесок – проведення анкетування, аналіз та обробка отриманих результатів, участь у підготовці статті до друку).

8. Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, О. П. Стрілець, В. А. Георгіянц // Анналы Мечниковского института. – 2014. – № 2. – С. 40–43. (Особистий внесок – обробка та аналіз отриманих експериментальних даних, написання статті).

9. Стандартна операційна процедура потенціометричного визначення pH в умовах аптеки : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 119 / В. А. Георгіянц, О. А. Здорик, О. В. Штрімайтіс. – К., 2014. – Вип. 39. – 8с.

10. Сучасні вимоги до контролю якості екстемпоральних лікарських засобів в Україні / А. Бочкарьова, К. Проскуріна, О. Штрімайтіс, О. Євтіфєєва, Є. Бисага // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : тез. доп., 27–29 жовт. 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 207.

11. Штрімайтіс О. В. Кількісний аналіз екстемпоральних лікарських засобів, що містять галогеніди / О. В. Штрімайтіс, В. А. Георгіянц, О. А. Євтіфєєва // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 23–24 квіт. 2009 р. – Х., 2009. – С. 125.

12. Фармакопейный подход к контролю качества лекарственных средств аптечного изготовления в Украине / В. А. Георгиянц, О. А.Евтифеева, Е. И. Бисага, А. А. Здорик, А. Ю. Бочкарева, К. И. Проскурина, О. В. Штримайтис, Л. П. Савченко // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Шымкент, 2009. – Т. 1. – С. 95–97.

13. Штрімайтіс О. В. Оцінка невизначеності методик кількісного визначення калію йодиду в екстемпоральних лікарських формах / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц // «Хист». – 2012. – вип. 14. – С. 284.

14. Штрімайтіс О. В. Вивчення стабільності розчинів концентратів аптечного виготовлення / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 19–20 квіт. 2012 р. – Х., 2012. – Т. 1. – С.163.

15. Штрімайтіс О. В. Вибір аналітичної методики як ключовий етап контролю якості екстемпоральних лікарських засобів / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, О. О. Дроздова // «Хист». – 2013. – вип. 15. – С. 329.
16. До питання створення системи забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення / О. А. Здорик, О. В. Штрімайтіс, В. В. Прокопець, А. Х. Валієв, В.А. Георгіянц // Управління якістю в фармації : матеріали VII наук.– практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 трав. 2013 р. – Х., 2013.– С. 61.
17. Розробка та впровадження монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення до ДФУ / О. А. Здорик, О. В. Штрімайтіс, В. В. Прокопець, А. Х. Валієв, В. А. Георгіянц // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 1, дод. : Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : матеріали IV всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27-28 берез. 2014 р. – С. 85.
18. Development of standard operation procedures for compounding pharmacies / O. V. Shtrimaitis, O. A. Zdoryk, A.H. Valiev, V. V. Prokopec, V. A. Georgiyants // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and student, April 22–23, 2014, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2014. – P. 62.
19. Використання методів оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості лікарських засобів в умовах аптеки / О. А. Здорик, О. В. Штрімайтіс, В. В. Прокопець, А. Х. Валієв, В. А. Георгіянц // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.– практ. конф., присвяч. 100–річчю з дня народження д–ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна, м. Харків, 24–25 квіт. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 91.

АНОТАЦІЯ

Штрімайтіс О. В. Стандартизація та забезпечення якості концентрованих розчинів, виготовлених в умовах аптеки. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Дисертацію присвячено визначенню підходів до забезпечення якості концентрованих розчинів аптечного виготовлення, що містять кальцію хлорид, калію бромід, натрію бромід, калію йодид.

Вперше здійснено аналіз ризиків на етапах виробництва, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів в умовах аптеки методом аналізу режимів, наслідків і критичності відмов. Шляхами зменшення ризиків є підвищення кваліфікації персоналу, розробка стандартних операційних процедур, повірка і оновлення технологічного та аналітичного обладнання, валідація аналітичних методик.

Проведено кваліфікацію pH-метрів, які сьогодні є доступними на ринку та використовуються у виробничих аптеках. Розроблено стандартну операційну процедуру потенціометричного визначення pH в умовах аптеки.

Проведено адаптацію та валідацію методик кількісного визначення кальцію хлориду, калію броміду, натрію броміду та калію йодиду у

концентрованих розчинах аптечного виготовлення. Здійснено обґрунтування вибору методик кількісного визначення кальцію хлориду, натрію броміду, калію броміду та калію йодиду у концентрованих розчинах аптечного виготовлення на основі валідаційних і економічних характеристик.

Вперше проведено вивчення стабільності концентрованих розчинів кальцію хлориду 20 % і 50 %, натрію броміду 20 %, калію броміду 20 % і калію йодиду 20 %. За результатами досліджень стабільності встановлені терміни та умови зберігання досліджуваних концентрованих розчинів.

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, забезпечення якості, аналіз ризиків, валідація аналітичних методик, стабільність.

АННОТАЦИЯ

Штримайтис О. В. Стандартизация и обеспечение качества концентрированных растворов, изготовленных в условиях аптеки. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Диссертация посвящена определению подходов к обеспечению качества концентрированных растворов аптечного приготовления, содержащих кальция хлорид, калия бромид, натрия бромид, калия йодид.

В результате проведенного анализа ассортимента рецептуры экстемпоральных лекарственных средств производственных аптек Ровенской, Волынской, Харьковской и Сумской областей установлено, что концентрированные растворы кальция хлорида 20 % и 50 %, калия бромида 20 %, натрия бромида 20 % и калия йодида 20 % достаточно часто заготавливают про запас и используют для приготовления лекарственных средств.

Впервые осуществлен анализ рисков на этапах производства, хранения и использования концентрированных растворов в условиях аптеки методом анализа режимов, последствий и критичности отказов. Анализ проводили путем анкетирования сотрудников производственных аптек и сотрудников кафедр Национального фармацевтического университета. Определяли вероятность возникновения, значимость потенциального дефекта и вероятность обнаружения дефекта. Установлено, что наибольшим приоритетным числом риска обладают этапы химического контроля, приготовления концентрированных растворов, хранения и дальнейшего использования. Путями уменьшения рисков, является повышение квалификации персонала, разработка стандартных операционных процедур, поверка и обновление технологического и аналитического оборудования, валидация аналитических методик.

Проведена квалификация pH-метров, которые сегодня доступны на рынке и используются в производственных аптеках. Обоснована необходимость и разработана стандартная операционная процедура потенциометрического

определения pH в условиях аптеки для оптимизации работы провизоров-аналитиков.

Проведено адаптацию и валидацию методик количественного определения кальция хлорида, калия бромида, натрия бромида и калия йодида в концентрированных растворах аптечного приготовления. Для анализа солей неорганических кислот в концентрированных растворах были отобраны титриметрические (аргентометрии, меркуриметрии, йодатометрии, броматометрии, комплексонометрии) и рефрактометрический методы. Прогнозированная теоретическая неопределенность анализа отобранных методик количественного определения не превышает критерий неопределенности ($\Delta_{As} \leq 1{,}60$ %) для допусков содержания ± 5 %. В результате межлабораторных исследований установлено, что меркуриметрическая методика количественного определения кальция хлорида, калия бромида, натрия бромида и калия йодида в концентрированных растворах характеризуется значительной систематической погрешностью и не соответствует требованиям к линейности.

Разработан подход расчета стоимости методик количественного определения солей неорганических кислот в концентрированных растворах приготовленных в аптеке. Стоимость проведения анализа состоит из стоимости реактивов, использования оборудования и стоимости работы провизора-аналитика, связанной с приготовлением реактивов и выполнением анализа. Осуществлено обоснование выбора методик количественного определения кальция хлорида, натрия бромида, калия бромид и калия йодида в концентрированных растворах аптечного приготовления на основании валидационных и экономических характеристик. Для всех концентрированных растворов оптимальным является проведение анализа методом рефрактометрии. Среди титриметрических методик с учетом метрологических характеристик и их стоимости оптимальными являются методики прямой аргентометрии. Для количественного определения калия йодида в концентрированных растворах так же рекомендуемым является метод йодатометрии; для кальция хлорида – метод комплексонометрии.

Впервые проведены исследования стабильности концентрированных растворов кальция хлорида 20 % и 50 %, калия бромида 20 %, натрия бромида 20 %, калия йодида 20 % аптечного приготовления. Для сравнения серии концентрированных растворов готовили с использованием воды очищенной свежепрокипяченной, которую получают в производственных аптеках и воды для инъекций промышленного производства. Три серии модельных образцов концентрированных растворов хранили в разных условиях при температуре 5 ± 3 °С и 25 ± 2 °С в темном месте. Установлено, что растворы кальция хлорида 20 % и 50 %, калия бромида 20 % и натрия бромида 20 % стабильны в течение 28 дней и соответствуют показателям качества – прозрачность, цветность, pH, идентификация, количественное определение, микробиологическая чистота. Раствор калия йодида 20 % сохраняет стабильность в течение 10 дней, после чего приобретает желтую окраску и не соответствует показателям качества прозрачность, цветность, pH. В результате проведенных испытаний

микробиологической чистоты установили, что при хранении растворов при температуре 25±2 ºС наблюдается большая тенденция к увеличению количества бактерий. В связи с этим, рекомендуемыми условиями хранения растворов неорганических солей является температура 5±3 ºС в темном месте. В результате изучения стабильности по установленным показателям качества доказано, что существенной разницы между стабильностью растворов, приготовленных на воде очищенной и растворами, приготовленными на воде для инъекций, нет.

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, обеспечение качества, анализ рисков, валидация аналитических методик, стабильность.

SUMMARY

Shtrimaitis O. V. Standardization and quality assurance of pharmacy preparation concentrated solutions. – Manuscript.

The thesis for the Ph. D. in Pharmacy, Specialty 15.00.03 – Standardization and organization of pharmaceutical preparation manufacturing. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

The dissertation focuses on approaches of quality assurance of concentrated solutions pharmaceutical preparation which contain calcium chloride, potassium bromide, sodium bromide, potassium iodide.

For the first time the risks analysis of preparation, quality control, storage and use of concentrated solutions are carried out by the failure mode, effects, and criticality analysis method. The ways of risk reducing are staff training, development of standard operating procedures, verification and renewal of technological and analytical equipment, validation of analytical methods.

The qualification of pH-meters that available on the market and used in compounding pharmacies is carried out. The standard operating procedure of potentiometric determination of pH in pharmacies is developed.

The adaptation and validation of quantitative determination methods of calcium chloride, potassium bromide, sodium bromide and potassium iodide in pharmacy preparation concentrated solutions are carried out. Choice argumentation of the quantitative determination methods of calcium chloride, sodium bromide, potassium bromide and potassium iodide in concentrated solutions of pharmacy preparation are carried out base on validation and economic characteristics.

For the first time the stability of concentrated solutions of calcium chloride 20% and 50%, sodium bromide 20%, potassium bromide 20% and potassium iodide 20 % are studied. According to the results of stability study of concentrated solutions term of use and storage conditions are determined.

Key words: extemporaneous preparations, quality assurance, risk analysis, validation of analytical methods, stability.

Підписано до друку 28.08.2015 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов.-друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. №2708

Надруковано з готового оригінал-макета у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.
e-mail:bookfabrik@rambler.ru