

Хмельова Марина Олександрівна

УДК 615.07: 54.061.062:615.262

**СТАНДАРТИЗАЦІЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ МАЗЕЙ ТА
РОЗЧИНІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЩО МІСТЯТЬ
САЛІЦИЛОВУ КИСЛОТУ ТА БОРНУ КИСЛОТУ**

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 аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ЄВТІФЄЄВА Ольга Анатоліївна
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри аналітичної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
КУЧЕРЕНКО Людмила Іванівна
Запорізький державний медичний
університет, завідувач кафедри
фармацевтичної хімії

кандидат фармацевтичних наук
НАЗАРОВА Олена Сергіївна
Державне підприємство «Державний науковий
центр лікарських засобів і медичної
продукції», завідувач лабораторії аналізу,
якості і стандартизації лікарських препаратів

Захист відбудеться «1» жовтня 2015 року о 10⁰⁰ 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 «28» серпня 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

В.А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією із важливих складових діяльності аптек практично у всіх країнах світу є виготовлення ЛЗ. У порівнянні з ЛЗ промислового виготовлення частка ЕЛЗ у товарообігу значно менша, однак це не заважає їм відігравати важливу роль в економіці країни і посідати певне місце у фармацевтичному секторі та у галузі охорони здоров'я. ЕЛЗ доповнюють та розширюють асортимент фармацевтичного ринку країн необхідними ЛЗ, які економічно недоцільно й неможливо виготовляти в умовах підприємства.

Перевагами ЕЛЗ є індивідуальне виготовлення для кожного хворого з максимально ефективно підібраним складом, а також з урахуванням чутливості до компонентів. Виготовлення аптечних ЛЗ здійснюється без барвників, зайвих добавок та консервантів, індивідуально підбираються склад та спосіб дозування.

Державна політика України спрямована на відродження аптечного виробництва. Розробляються нормативні документи з питань стандартів аптечної практики, вивчається та узгоджується перелік потрібної екстемпоральної рецептури. З метою посилення контролю за якістю ЛЗ, що виробляються (виготовляються) в аптеках, МОЗ України затверджено Наказ від 17.10.2012 № 812 «Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках». До ДФУ (доповнення 2) внесена загальна монографія 5.N.1. «Екстемпоральні лікарські засоби», положення якої поширюються на нестерильні ЕЛЗ, внутрішньоаптечні заготовки та порошки «ex tempore». Завдяки плідній співпраці Фармакопейного центру з науковцями Національного фармацевтичного університету розроблено Проекти монографій «М'які екстемпоральні лікарські засоби», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек».

Для підвищення якості ліків, їх ефективності та забезпечення прийняттого рівня контролю якості ЕЛЗ відповідно до вимог ДФУ важливим є перегляд існуючих, розроблення нових раціональних аналітичних методик аналізу на основі сучасних принципів стандартизації, статистичного обґрунтування, метрології, оцінки відповідності із застосуванням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів аналізу на основі економічної доцільності. Тому вибір теми науково-дослідної роботи є виправданим, а заплановані розробки актуальними для фармацевтичної галузі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є продовженням наукових досліджень, що проводяться співробітниками хімічних кафедр Національного фармацевтичного університету в напрямку розробки та валідації методів контролю якості лікарських препаратів. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ за проблемою «Фармація» – «Розробка та валідація методик контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0108U000376) і планом ПК «Фармація» МОЗ України.

Мета і завдання дослідження. Метою нашого дослідження є оптимізація та валідація відповідно до вимог ДФУ методик контролю якості кислоти саліцилової, кислоти борної та інших компонентів, що входять до складу мазей та розчинів

моно- та багатокомпонентних ЕЛФ та дослідження стабільності мазевих основ в умовах аптеки при зберіганні.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані нормативної документації та літературних джерел щодо вимог з контролю якості ЕЛЗ; методів аналізу кислоти саліцилової, кислоти борної, інших компонентів обраних ЕЛФ, та відібрати специфічні, що придатні для відтворення в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості ЛЗ; вивчити особливості процедури валідації для випробувань на ідентифікацію та кількісне визначення лікарських речовин;
- удосконалити методики ідентифікації для кислоти саліцилової, кислоти борної, інших компонентів обраних мазей та розчинів моно- та багатокомпонентних ЕЛФ зі застосуванням методу спектрофотометрії та провести їх валідацію;
- розробити та провести валідацію методики ідентифікації саліцилової кислоти методом флуориметрії;
- вивчити чутливість, дослідити специфічність та достовірність ефекту аналітичних реакцій на всьому діапазоні застосування методик ідентифікації компонентів обраних ЕЛФ за хімічними методами;
- здійснити розробку або оптимізацію та валідацію методик кількісного визначення кислоти саліцилової, кислоти борної та також у сумісній присутності резорцину та ментолу в аптечних ЛФ на основі методу абсорбційної спектрофотометрії;
- оптимізувати та вивчити валідаційні характеристики аналітичних методик титриметричного визначення обраних компонентів в ЕЛФ;
- визначити терміни стабільності мазевих основ, а саме вазеліну та ланоліну після відкриття заводської упаковки, при зберіганні в умовах аптек протягом року;
- розробити практичні рекомендації до проведення хімічного аналізу обраних ЕЛФ в умовах аптеки та лабораторій з аналізу якості ЛЗ.

Об'єкт дослідження. Контроль якості моно- багатокомпонентних ЕЛФ, що містять кислоту саліцилову, кислоту борну відповідно до вимог ДФУ.

Предмет дослідження. Розробка та валідація методик якісного та кількісного визначення кислоти саліцилової, кислоти борної, інших компонентів, що входять до складу мазей та розчинів у складі моно- та багатокомпонентних ЕЛФ на основі фізико-хімічних та хімічних методів аналізу.

Методи дослідження. Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу (абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій області, флуориметрія); хімічні методи: хімічні реакції ідентифікації речовин, методи кислотно-основного титрування (алкаліметрія, ацидиметрія), редокс-методи (броматометрія), визначення рН, кислотність/лужність, кислотне число, перекисне число, число омилення; фізичні методи: визначення густини, температури краплепадіння, водоадсорбційної здатності; процедура валідації аналітичних методик відповідно до вимог ДФУ. Обробку експериментальних даних проводили методами математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. У процесі виконання експериментальної частини дисертаційної роботи вперше проведено валідацію

методик кількісного визначення кислоти саліцилової, кислоти борної, резорцину та ментолу в складі 4 ЕЛФ відповідно до вимог ДФУ.

Вперше за допомогою «кривих ефективності» вивчено чутливість, встановлено оптимальні умови та здійснено валідацію хімічних методик ідентифікації обраних компонентів у складі 4 ЕЛФ з дослідженням специфічності і достовірності ефекту реакції на всьому концентраційному діапазоні застосування.

Вперше розроблено та валідовано специфічну методику ідентифікації саліцилової кислоти за методом флуориметрії. При валідації методики ідентифікації у ЕЛФ з резорцином за допомогою «кривих ефективності» визначено оптимальні умови проведення та встановлено, що достовірність виявлення складає 99,00 %.

Вперше вивчено умови перебігу реакції утворення комплексної сполуки при взаємодії алюмінію хлориду та кислоти саліцилової. Встановлено співвідношення саліцилової кислоти та алюмінію хлориду при якому комплекс стає стабільним та характеризується постійним максимумом поглинання за довжині хвилі 314 нм. На основі реакції розроблено та валідовано методику кількісного визначення кислоти саліцилової у присутності резорцину в ЛФ методом спектрофотометрії (Патент України на корисну модель № 95150).

Розроблено та валідовано просту, експресну, точну та достовірну методику фотоколориметричного визначення концентрації ментолу у лікарських формах аптечного виготовлення, яка завдяки визначеному оптимальному співвідношенню ментолу та реактиву ваніліну дозволяє забезпечити необхідну точність та відтворюваність результатів аналізу (Патент України на корисну модель № 96437).

Вперше вивчено показники якості вазеліну та ланоліну після відкриття заводської упаковки, при зберіганні у скляній/поліетиленовій тарі в умовах аптек протягом року та чотирьох місяців відповідно.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених експериментальних досліджень включені до проекту монографій ДФУ. На підставі експериментальних досліджень розроблено методики контролю якості ЛЗ на 4 ЕЛФ, та оформлено 2 інформаційні листи (№ 225 – 2012; № 10 – 2013) щодо оптимізації контролю якості ЕЛФ, що містять кислоту саліцилову, кислоту борну, резорцин та ментол, для подальшого використання в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості ЛЗ.

Наукові дослідження, що представлені в роботі, мають значення для подальшого розвитку у галузі забезпечення якості ЛФ аптечного виготовлення.

Результати дисертаційних досліджень впроваджено в практику лабораторій з аналізу якості Державної лікарської служби України у Миколаївській, Донецькій, Закарпатській, Тернопільській областях України, у Автономній Республіці Крим та аптеках м. Донецька, Києва, Дніпропетровська та ВНЗ України.

Встановлені терміни зберігання мазевих основ мають практичне значення для забезпечення якості та умов виготовлення ЕЛЗ.

Особистий внесок здобувача. Особисто дисертантом проаналізовано й узагальнено дані літературних джерел щодо методів ідентифікації та кількісного визначення кислоти саліцилової, кислоти борної, резорцину та ментолу в субстанціях та різних лікарських формах. Теоретично обґрунтовано вибір методик

контролю якості обраних ЕЛЗ, можливих для практичного застосування в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості ЛЗ.

Автором особисто здійснені всі експериментальні дослідження, описані в дисертаційній роботі; зроблена статистична обробка отриманих даних та розроблені методичні рекомендації щодо аналізу ЛФ з кислотою саліциловою, кислотою борною, резорцином та ментолом для аптек та лабораторій з аналізу якості ЛЗ.

У наукових публікаціях за співавторства В. А. Георгіянц, О. А. Євтіфєєвої, Проскуріної К.І., Мордінсон А.Ю, Савченко Л.П. автором особисто здійснено:

- вибір реакцій ідентифікації кислоти саліцилової, кислоти борної, резорцину та ментолу в лікарських формах, вивчення специфічності та чутливості обраних реакцій ідентифікації; вивчення достовірності позитивного ефекту реакцій ідентифікації в діапазоні відповідних концентрацій;
- розробку або оптимізацію та вивчення валідаційних характеристик методик спектрофотометричного, фотометричного, фотоколориметричного кількісного визначення кислоти саліцилової в одно- та двокомпонентних ЛФ відповідно до вимог ДФУ;
- оптимізацію та валідацію методик титриметричного кількісного визначення кислоти саліцилової, кислоти борної, резорцину та ментолу у одно- та двокомпонентних ЛФ аптечного виготовлення;
- визначення терміну стабільності мазевих основ, а саме вазеліну та ланоліну, після відкриття заводської упаковки, при зберіганні у скляній/поліетиленовій тарі в умовах аптек протягом року та чотирьох місяців відповідно;
- статистичну обробку експериментальних даних та оцінку отриманих валідаційних характеристик.

Увесь експериментальний матеріал за даними хімічних, фізичних, фізико-хімічних досліджень виконано, проаналізовано та узагальнено особисто автором.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичних конференціях: «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010), «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); «Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі» (Луганськ, 2012); «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, 2012); «Actual Questions of Development of New Drug» (Харків, 2012, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 робіт, у тому числі 9 статей у фахових виданнях (1 стаття у зарубіжному виданні), 2 патенти на корисну модель, 6 тез доповідей, 2 інформаційних листа.

Структура дисертації. Дисертація складається з вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку літературних джерел та додатків. Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках. Обсяг основного тексту дисертації складає 140 сторінок машинописного тексту. Дисертація ілюстрована 24 рисунками та 43 таблицями. Список літератури містить 138 найменувань, з яких 67 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обговорюється актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, відзначається наукова новизна і практичне значення одержаних результатів роботи.

Розділ 1. Екстемпоральні лікарські засоби сучасності (огляд літератури). В розділі висвітлено місце, роль та значення ЕЛЗ. Проаналізовано досвід зарубіжних країн із практики виготовлення лікарських засобів «ex tempore» (pharmaceutical compounding). Описано стан екстемпоральної рецептури України, законодавча база, щодо контролю якості, та проблеми сьогодення. Проаналізовано питання стабільності лікарських засобів, виготовлених в умовах аптек: історичні аспекти вирішення проблеми визначення термінів придатності та стабільності, методи дослідження стабільності, державні вимоги стосовно питання стабільності та встановлення термінів придатності ЛЗ.

Розділ 2. Вибір об'єктів та методів дослідження. Вибір об'єктів для аналізу здійснювали за наданою інформацією від територіальних Державних інспекцій з контролю якості ЛЗ різних областей та міст України. За проведеним аналізом екстемпоральної рецептури обрано одно- та двокомпонентні ЛФ, які містять у складі субстанції: саліцилову кислоту, борну кислоту, буру, резорцин та ментол, що найчастіше використовуються у різних комбінаціях у складі дерматологічних аптечних ЛФ:

1. *Rp.: Ac. Salicylici 5,0*
Lanolini 47,5
Vaselini 47,5
D.S.

3. *Rp.: Ac. Borici 0,5*
Mentholi 0,05
Vaselini 9,45
D.S.

2. *Rp.: Ac. Salicylici*
Resorcini ana 4,0
Spiritus aethylici 70% ad 100 ml
D.S.

4. *Rp.: Boraxi 10,0*
Glicerini 40,0
D.S.

Проаналізовано наукові літературні джерела щодо сучасних методів ідентифікації та кількісного визначення саліцилової кислоти, борної кислоти, бури, резорцину та ментолу та обрано найбільш специфічні, не трудомісткі, з легкодоступними реактивами методики, які можуть бути використані для аналізу ЛФ аптечного виготовлення в умовах лабораторій з аналізу якості ЛЗ та аптек.

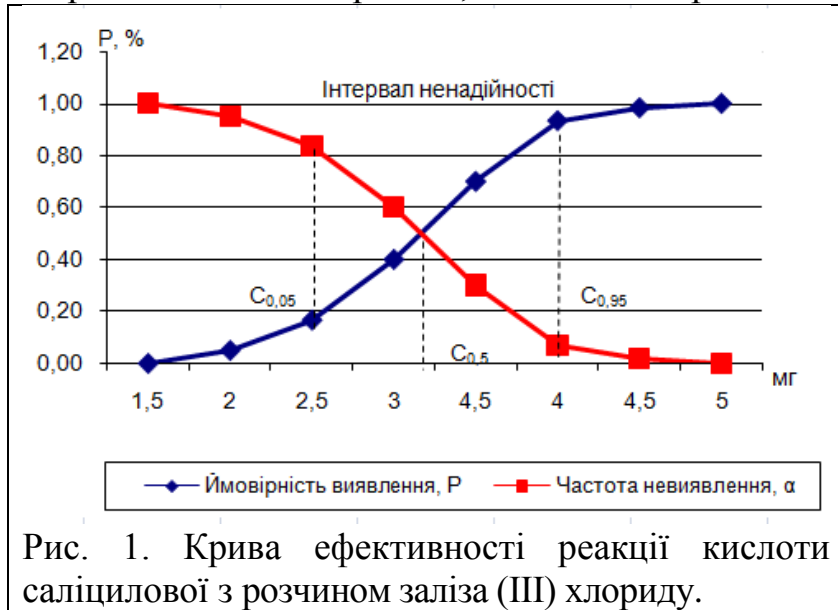
Здійснено вибір мазевих основ - вазеліну та ланоліну, що найчастіше зустрічаються в прописах екстемпоральних МЛФ, для яких необхідно здійснити дослідження щодо зміни стабільності з плином часу під впливом різноманітних факторів навколишнього середовища (температури, вологості, світла) та встановити термін зберігання після відкриття заводської упаковки, при зберіганні у скляній/поліетиленовій тарі в умовах аптек в процесі використання.

Розділ 3. Оптимізація та валідація методик для проведення контролю якості аптечних лікарських форм, які містять кислоту саліцилову та резорцин. У розділі наведено результати оптимізації та валідації аналітичних методик контролю якості кислоти саліцилової та резорцину в ЕЛФ. Об'єктом

дослідження даного розділу є хімічний аналіз ЛФ кислоти саліцилової та резорцину: 5% мазь кислоти саліцилової та 4% розчин спиртовий саліцилово-резорциновий.

Для ідентифікації кислоти саліцилової у ЛФ 5% мазі кислоти саліцилової оптимізовано та валідовано хімічні методики, що засновані на реакції з розчином заліза (III) хлориду та розчином міді (II) сульфату.

Для вивчення реакції кислоти саліцилової з розчином заліза (III) хлориду за результатами експерименту побудовано криву ефективності реакції та визначено інтервал ненадійності реакції, межі якого дорівнюють 2,5 мг і 4,0 мг (рис. 1).



За експериментальним дослідженням визначено оптимальні аліквоти: 0,1 г мазі та 0,05 мл розчину заліза (III) хлориду. За проведеною процедурою валідації даної методики встановлено, що достовірність ефекту реакції ідентифікації кислоти саліцилової при кількості 4,0-6,0 мг складає 98,67%.

Рис. 1. Крива ефективності реакції кислоти саліцилової з розчином заліза (III) хлориду.

При валідації методики ідентифікації кислоти саліцилової за реакцією з розчином міді (II) сульфату встановлено, що при використанні 0,1 г мазі та 1,0 мл розчину міді (II) сульфату достовірність ефекту реакції складає 97,00%.

При дослідженні методик ідентифікації у ЛФ 4% розчин спиртовий саліцилово-резорциновий враховували наявність у будові обох компонентів бензольного ядра та фенольного гідроксилу. За результатами експериментального дослідження обрано специфічні методики ідентифікації компонентів у спільній присутності (табл. 1).

Таблиця 1

Результати реакцій ідентифікації резорцину та саліцилової кислоти

Реактив	Спостереження	
	резорцин	саліцилова кислота
Заліза хлорид (III)	синє-фіолетове забарвлення	синє-фіолетове забарвлення
Бром Br ₂	жовтий осад	жовтий осад
Гідроксид натрію та хлороформ	червоне забарвлення	жовте забарвлення
Калію гідрофталат	зелена флуоресценція	забарвлення та флуоресценція відсутні
Реактив Маркі	червоне забарвлення	червоне забарвлення
Міді(II) сульфату розчин	забарвлення відсутнє	зелене забарвлення

В основу хімічного методу ідентифікації резорцину у ЛФ 4% розчину спиртового саліцилово-резорцинового покладено фармакопейне визначення резорцину у субстанції, яке базується на реакції з розчином натрію гідроксиду концентрованого і хлороформом та на реакції з калію гідрофталатом. При здійсненні експериментальних досліджень було обрано оптимальну аліквоту ЛФ та з'ясовано, що наявність у розчині кислоти саліцилової не запобігає повноті перебігу реакцій та отриманню достовірних результатів.

При валідації методик ідентифікації резорцину, згідно зі стандартизованої процедури, було проведено експериментальне дослідження реакцій у діапазоні застосування методик 80,00–120,00%, результати якого свідчать, що достовірність реакцій дорівнює 98,33 % та 99,67 % (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри статистичної оцінки результатів реакції ідентифікації резорцину в ЛФ 4% розчину спиртового саліцилово-резорцинового

Модельний розчин, %	Реакція з розчином натрію гідроксиду конц. та хлороформом			Реакція з калію гідрофталатом		
	Середні значення *					
	Частота невиявлення $\bar{\alpha}$	Ймовірність виявлення, $\bar{P}_{(c)}$	Достовірність R, %	Частота невиявлення $\bar{\alpha}$	Ймовірність виявлення, $\bar{P}_{(c)}$	Достовірність R, %
80,00	0,03	0,97	96,67	0,00	1,00	100,00
90,00	0,03	0,97	96,67	0,02	0,98	98,33
100,00	0,00	1,00	100,00	0,00	1,00	100,00
110,00	0,02	0,98	98,33	0,00	1,00	100,00
120,00	0,00	1,00	100,00	0,00	1,00	100,00
Холостий	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
Загальне середнє	0,02	0,98	98,33	0,00	1,00	99,67

* - значення достовірності є середнім значенням достовірності ефекту реакції за даними трьох лабораторій (n=300).

Ідентифікувати кислоту саліцилову у присутності резорцину можна за реакцією з розчином міді (II) сульфату. Оптимізовано пробопідготовку методики та здійснено дослідження достовірності виявлення саліцилової кислоти. Отримані дані підтверджують коректність використання методики – достовірність ефекту реакції складає 97,00%.

Розроблено метод ідентифікації кислоти саліцилової, що базується на її здатності утворення флуоресціюючих комплексних сполук з іонами різних металів. В якості реагенту реакції запропоновано використовувати 2 % розчин спиртовий алюмінію хлориду. Для вивчення реакції побудовано криву ефективності та визначено інтервал ненадійності, межі якого дорівнюють від 0,4 мг до 4,0 мг. На підставі одержаних даних визначено оптимальні аліквоти ЕЛФ – 0,50 мл та 2 % розчину спиртового алюмінію хлориду – 2 мл. За проведеною процедурою валідації даної методики встановлено, що достовірність ефекту реакції складає 99,00 %.

У ЛФ 5% мазі кислоти саліцилової оптимізовано методику кількісного визначення за методом алкаліметрії. Прогноз повної невизначеності методики складає $\Delta_{sp} = 0,37\% \leq \max \Delta = 3,20\%$. За результатами валідації оптимізованої методики кількісного визначення кислоти саліцилової в ЕЛФ доведено, що методика надійна і забезпечує достовірні результати аналізу (табл. 3).

Таблиця 3

Результати вивчення валідаційних характеристик методики визначення кислоти саліцилової у ЛФ методом алкаліметрії

Валідаційні параметри	Позначення	Результати, %	Критерії прийнятності, % за вимогами ДФУ
Збіжність	Δ_{As}	0,34	$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 3,20$
Правильність	δ_Z	1,22	$\delta_Z \leq \max \Delta_{As} = 3,20$
Лінійність	a	0,47	$a \leq 5,12$
	S_0	0,19	$S_0 \leq RSD_0 = 1,81$
	R_c	0,9999	$R_c \geq 0,9924$
Міжлабораторна відтворюваність	Δ_{intra}	1,26	$\Delta_{intra} \leq \max \Delta_{As} = 3,20$

Здійснено розробку методики кількісного визначення кислоти саліцилової у ЛФ 4% розчині саліцилово-резорциновому за спектрофотометричним методом. Наявність у будові кислоти саліцилової карбоксильної та гідроксильної функціональних груп обумовлює здатність до взаємодії з рядом катіонів з утворенням комплексних сполук. З метою вивчення умов реакції використано спектрофотометричний метод дослідження стехіометричних співвідношень реагуючих компонентів: метод молярних співвідношень. Встановлено, що при співвідношенні саліцилової кислоти та алюмінію хлориду 1:2; 1:2,5; 1:3 комплекс стає стабільним та характеризується постійним максимумом поглинання при довжині хвилі 314 нм.

Для подальших досліджень запропоновано методику кількісного визначення кислоти саліцилової методом спектрофотометрії при аналітичній концентрації 2×10^{-5} г/мл у 70% етиловому спирті при довжині хвилі 314 нм з додаванням 1% розчину алюмінію хлориду в об'ємі 1,00 мл. Прогноз максимально допустимої невизначеності результатів дорівнює: $\Delta_{As} = \sqrt{(0,81^2 + 0,70^2)} = 1,07\% \leq \max \Delta_{As} = 3,2\%$. Визначено, що фонове поглинання є незначущим $\delta_{noise} = 0,77\% \leq \max \delta = 1,02\%$, й методика характеризується припустимою специфічністю. Здійснено перевірку стабільності розчинів впродовж 1 год $\Delta t = 0,43\% \leq \max \delta = 1,02\%$. Результати дослідження робастності методики свідчать про незначний вплив коливань рН середовища та не перевищують максимальну невизначеність методики $\Delta_{pH} = 0,89\% \leq \max \delta = 1,02\%$.

Відповідно до вимог ДФУ здійснено дослідження валідаційних характеристик у межах діапазону застосування методики 80,00 % - 120,00 % на модельних мазях. Для вивчення лінійності побудовано калібрувальний графік у нормалізованих координатах (рис. 2).

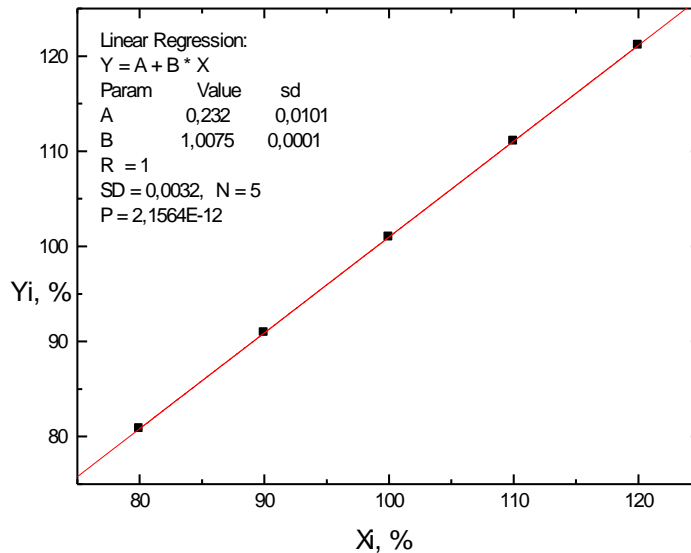


Рис. 2. Графік лінійності методики кількісного визначення саліцилової кислоти в ЕЛФ мазі 5% методом спектрофотометрії.

Результати дослідження збіжності, правильності та відтворюваності показали, що розроблена методика дозволяє коректно здійснювати кількісне визначення кислоти саліцилової у ЕЛФ 5% мазі (табл. 4).

Таблиця. 4

Результати вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення кислоти саліцилової в ЕЛФ мазі методом спектрофотометрії

Валідаційні характеристики	Позначення	Результати дослідження, %	Критерії прийнятності, %
Лінійність	a	0,24	$a \leq 5,12$
	S_0	0,24	$S_0 \leq RSD_0 = 1,81$
	R_c	0,9999	$R_c \geq 0,9924$
Збіжність	Δ_{As}	0,45	$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 3,20$
Правильність	δ_z	0,98	$\delta_z \leq 1,02$
Відтворюваність	Δ_{intra}	1,76	$\Delta_{intra} \leq \max \Delta_{As} = 3,20$

Розроблену методику опрацьовано для кількісного визначення кислоти саліцилової у двокомпонентній ЛФ 4% розчину саліцилово-резорциновому. Для чого проведено дослідження спектрів поглинання в УФ-ділянці кислоти саліцилової, резорцину, при сумісній їх присутності при концентрації $2,0 \times 10^{-5}$ г/мл у розчині 70% спирту та при додаванні до аналітичного розчину кислоти саліцилової та резорцину алюмінію хлориду для утворення комплексу (рис. 3).

Запропоновано методику кількісного визначення кислоти саліцилової у присутності резорцину методом спектрофотометрії при аналітичній концентрації 2×10^{-5} г/мл у 70 % етиловому спирті при довжині хвилі 314 нм з додаванням 1 % розчину алюмінію хлориду в об'ємі 1,00 мл.

Прогноз повної невизначеності методики задовольняє вимогам:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(1,08^2 + 0,70^2)} = 1,29\% \leq \max \Delta_{As} = 3,2\%$$

Здійснено процедуру валідації запропонованої методики за валідаційними характеристиками: специфічність ($\delta_{noise} = 0,79\% \leq \max \delta = 1,02\%$), стабільність ($\Delta_t = 0,28\% \leq \max \delta = 1,02\%$), робастність ($\Delta_{pH} = 0,84\% \leq \max \delta = 1,02\%$), лінійність ($a = 0,37\% \leq 5,12\%$; $S_0 = 0,19\% \leq RSD_0 = 1,81\%$; $R_c = 0,9999 \geq 0,9924$), правильність ($\delta_z = 0,89\% \leq 1,02\%$), збіжність ($\Delta_{As} = 0,33\% \leq \max \Delta_{As} =$

3,20%), відтворюваність ($\Delta_{\text{intra}}=0,64\% \leq \max \Delta_{\text{As}}= 3,20\%$). Доведено, що методика може бути коректно відтворена та придатна для подальшого використання.

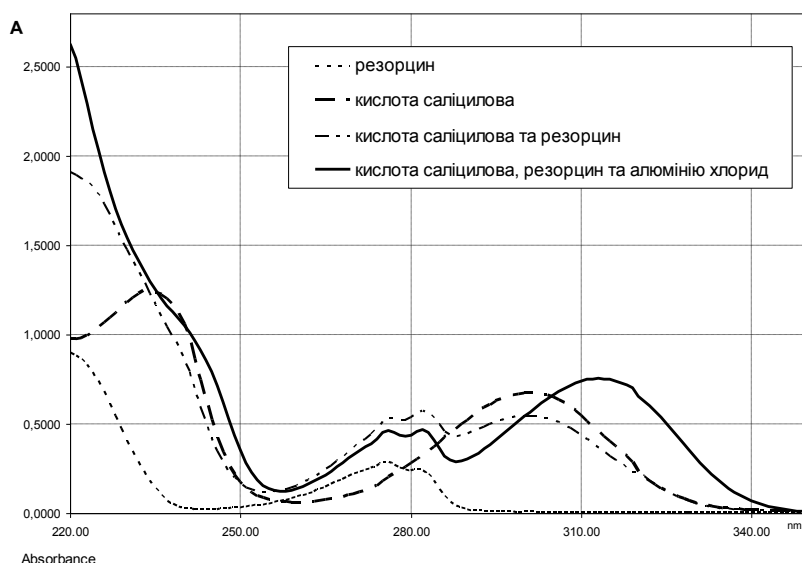
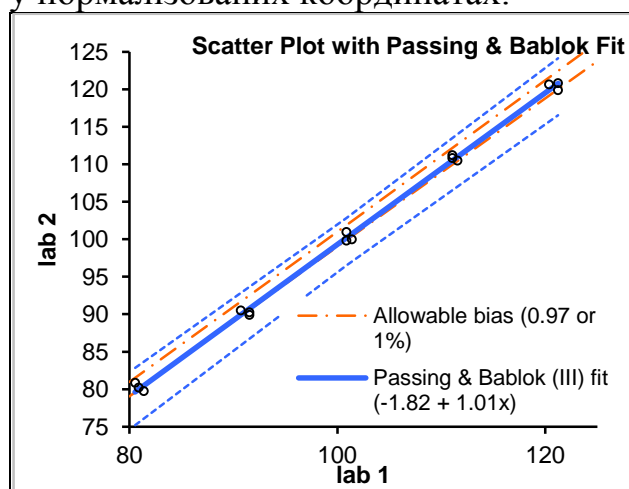


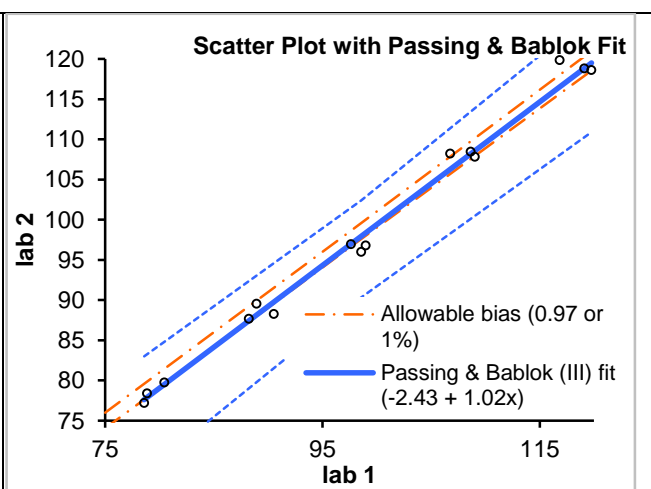
Рис. 3. Спектри поглинання аналітичних розчинів у 70% спирті при концентрації саліцилової кислоти $2,0 \times 10^{-5}$ г/мл.

Доступнішими методами для умов аптеки є титриметричні. Тому запропоновано кількісне визначення компонентів у двокомпонентній ЛФ 4% розчину саліцилово-резорциновому: кислоти саліцилової - методом алкаліметрії, резорцину – по різниці після сумарного визначення бромат-бромідним методом. Обидві методики оптимізовано до ЛФ. Прогноз невизначеності пробопідготовки методик складає $\Delta_{sp1}=0,67\%$ та $\Delta_{sp2}=1,33\%$ відповідно. Результати дослідження параметрів лінійності методик титриметричного кількісного визначення кислоти саліцилової та резорцину у межах мінімального діапазону застосування наведені на рис. 4, 5. Побудову калібрувального графіку проводили у нормалізованих координатах.



	Bias	95% CI		
Constant	-1,82	-5,52	to 0,79	
Proportional	1,01	0,98	to 1,05	
Decisionlevel	Bias	95% CI		Biasgoal
95	-0,73	-4,67	to 2,06	0,97

Рис.4. Графік лінійності результатів двох лабораторій визначення кислоти саліцилової



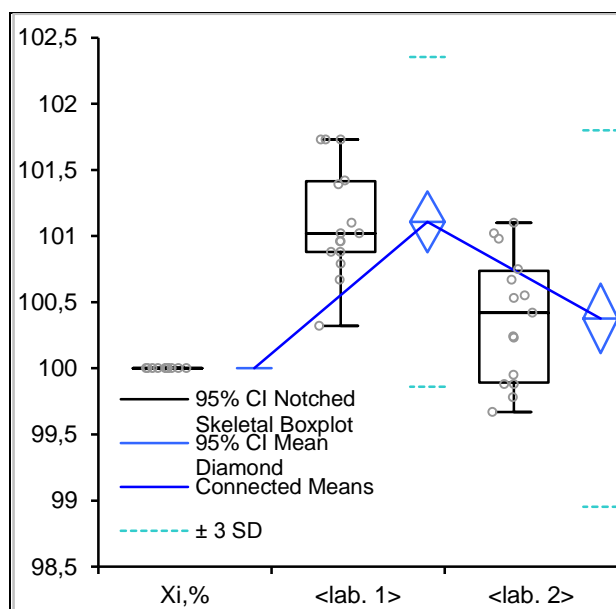
	Bias	95% CI		
Constant	-2,43	-10,02	to 2,03	
Proportional	1,02	0,97	to 1,10	
Decisionlevel	Bias	95% CI		Biasgoal
95	-0,71	-8,65	to 3,95	0,97

Рис.5. Графік лінійності результатів двох лабораторій визначення резорцину

Аналіз статистичних результатів таблиць свідчить, що визначені: коефіцієнт кореляції, точка перетину з віссю ординат, тангенс кута нахилу прямої і залишкова сума квадратів відхилень для кожного ряду експериментальних даних знаходяться в межах припустимого критерію. Отже методики характеризується лінійністю та дозволяють контролювати вміст компонентів лікарської форми в межах обраного інтервалу.

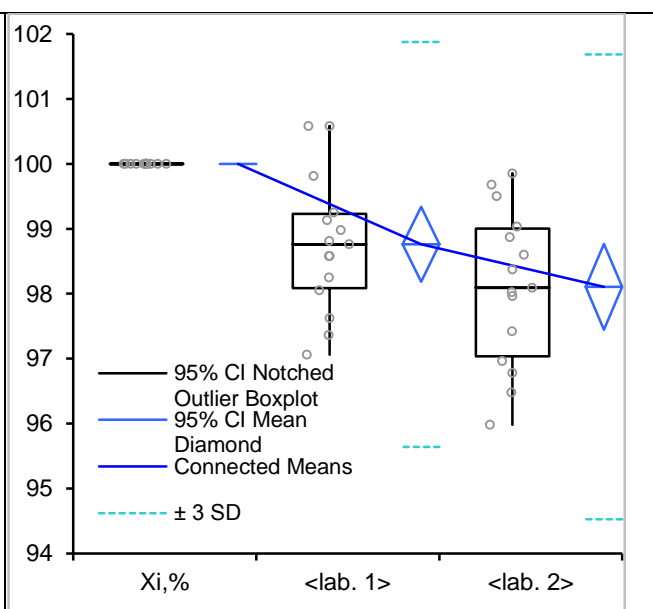
На основі визначення лінійної регресії за Пас і Баблок оцінювали ступінь невизначеності результатів аналізу з 95% довірчим інтервалом між результатами послідовних вимірів виборок двох лабораторій для кожного методу. Результати дослідження показали, що методика броматометричного визначення (рис.5) характеризується більшими межами невизначеності між одержаними значеннями (довірчим інтервалом), що свідчить про гіршу відтворюваність результатів аналізу.

Оцінка правильності методик для двох лабораторій наведені на рис. 6 і 7.



	n	Mean	95% CI	SE	SD
Xi,%	15	100,0	-	-	-
<lab. 1>	15	101,11	100,9 to 101,3	0,11	0,42
<lab. 2>	15	100,38	100,1 to 100,6	0,12	0,47

Рис. 6. Оцінка правильності методики алкаліметричного визначення кислоти саліцилової



	n	Mean	95% CI	SE	SD
Xi,%	15	100,0	-	-	-
<lab. 1>	15	98,76	98,2 to 99,3	0,27	1,04
<lab. 2>	15	98,11	97,4 to 98,8	0,31	1,19

Рис. 7. Оцінка правильності методики броматометричного визначення резорцину

При визначенні саліцилової кислоти алкаліметричним методом в обох лабораторіях були отримані завищені результати. При визначенні резорцину броматометричним методом отримані результати в обох лабораторіях при порівнянні з введеною масою занижені та характеризуються більшим довірчим інтервалом, що можна пояснити трудомісткістю і особливостями зворотного титрування. Але ці розбіжності при порівнянні з критеріями можна охарактеризувати як незначущими та припустимими в межах регламентованих для компонентів допусків вмісту.

Розділ 4. Оптимізація та валідація методик контролю якості аптечних лікарських форм, які містять кислоту борну та ментол. У розділі наведено

результати оптимізації та валідації аналітичних методик контролю якості кислоти борної та ментолу в ЕЛФ. Об'єктом дослідження даного розділу є хімічний аналіз ЛФ кислоти борної та ментолу: мазь «Бороментол» та 20% розчин тетраборату натрію у гліцерині.

Для ідентифікації кислоти борної у ЛФ мазі за основу взято фармакопейну методику, але метанол, який є прекурсором, замінено етиловим спиртом. Реакція перебігає з утворенням борноетилового ефіру, який також горить зеленим полум'ям. Для методики здійснено процедуру валідації, за результатами достовірність ефекту реакції складає 95,00%.

Для ідентифікації кислоти борної у ЛФ мазі за хімічною реакцією з пірокатехіновим фіолетовим у середовищі аміачного буферного розчину проведено експериментальні дослідження на модельних розчинах в діапазоні концентрації кислоти борної 80-120% від номінального вмісту, що складає від 3,2 мг до 4,0 мг. Дослідженням ефекту реакції доведено, що використання даної методики гарантує 95,40% достовірності результатів аналізу.

Для аналізу вмісту кислоти борної у аптечній ЛФ проведено оптимізацію методики методом алкаліметрії та її валідацію (табл. 5). Прогноз повної невизначеності методики складає $\Delta_{\text{minpr.}} = 1,42\% \leq \max \Delta_{A_s} = 3,20\%$. Оцінку отриманих валідаційних характеристик наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Результати вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення кислоти борної в ЛФ мазі методом алкаліметрії

Валідаційні характеристики	Позначення	Результати дослідження, %	Критерії прийнятності, %
Лінійність	a	3,13	$a \leq 5,12$
	S_0	1,54	$S_0 \leq RSD_0 = 1,81$
	R_c	0,9952	$R_c \geq 0,9924$
Збіжність	Δ_{A_s}	2,82	$\Delta_{A_s} \leq \max \Delta_{A_s} = 3,20$
Правильність	δ_z	0,74	$\delta_z \leq 1,02$
Відтворюваність	Δ_{intra}	0,64	$\Delta_{\text{intra}} \leq \max \Delta_{A_s} = 3,20$

З хімічних реакцій для ідентифікації ментолу державна фармакопея (ДФ) XI видання рекомендує взаємодію з концентрованою сульфатною кислотою у присутності ваніліну. Для проведення реакції використовується реактив ваніліну, виготовлення якого за ДФ XI видання і ДФУ відрізняється, тому для визначення впливу реактиву на ефект реакції, здійснена попередня оцінка методики, використовуючи обидва реактиви. Визначення проводили з 2 мл витяжки ментолу.

Визначено інтервал ненадійності ефекту реакції, що знаходиться у межах значень концентрацій від 0,28 мг до 0,4 мг (рис. 8).

Запропоновано використовувати аліквоту 2,00 мл витяжки ментолу та реактив ваніліну згідно ДФ XI. Використання якого забезпечує достовірність ефекту реакції вище 95,00% (табл. 6).

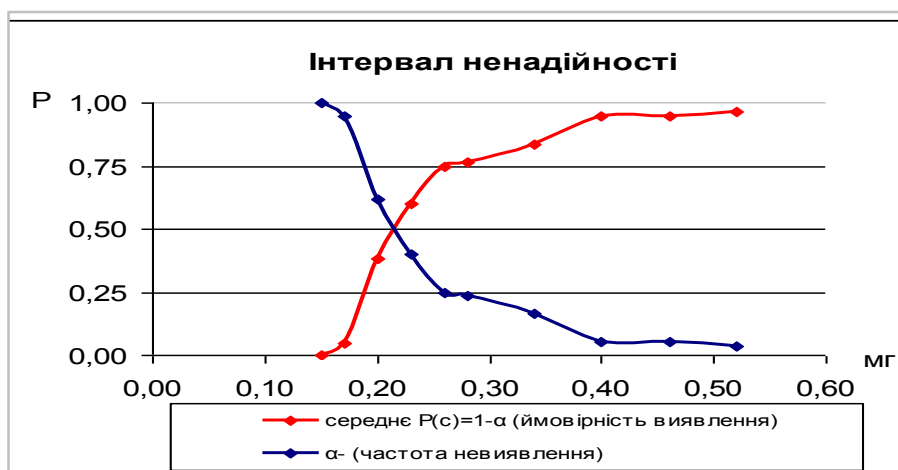


Рис. 8. «Крива ефективності» виявлення ментолу в мазі «Бороментол».

Таблиця 6

Результати дослідження достовірності ефекту реакції ідентифікації ментолу

	Вміст ментолу, мг	$\bar{\alpha}$	\bar{P}	R, %
Ваніліну реактив (згідно з ДФУ)	0,28	0,40	0,60	60,00
	0,34	0,38	0,61	61,70
	0,40	0,35	0,65	65,00
	0,46	0,40	0,60	60,00
	0,52	0,30	0,70	70,00
Ваніліну розчин у сірчаній кислоті (згідно з ДФ XI)	0,28	0,22	0,78	78,33
	0,34	0,13	0,87	86,67
	0,40	0,05	0,95	95,00
	0,46	0,05	0,95	95,00
	0,52	0,03	0,97	96,67
	Холостий	1,00	0,00	0,00

Для кількісного визначення вмісту ментолу обрано метод фотоколориметрії. Здійснено оптимізацію методики. Прогноз невизначеності свідчить про коректно підбрану пробопідготовку $\Delta_{As}^{мазь} = 1,19\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$. Статистична оцінка стабільності: $\Delta t, \% = 0,17 \leq \max \delta, \% = 1,54$ та впливу рН: $\Delta pH \% = 0,11 \leq \max \delta, \% = 1,54$ доводить, що незначні коливання умов визначення суттєво не впливають на результат аналізу. Здійснено оцінку валідаційних характеристик методики кількісного визначення ментолу: лінійність ($a=0,53\% \leq 5,12\%$; $S_0=0,85\% \leq RSD_0 = 1,81\%$; $R_c=0,9986 \geq 0,9924$), правильність ($\delta_z=1,11\% \leq 1,12\%$), збіжність ($\Delta_{As}=0,77\% \leq \max \Delta_{As}=3,20\%$), відтворюваність ($\Delta_{intra}=0,72\% \leq \max \Delta_{As}=3,20\%$). Результати не перевищують максимально припустимої невизначеності аналізу для допусків вмісту $\pm 10\%$.

При оптимізації методики ідентифікації бури у ЛФ (тетраборат натрію) за основу обрано реакцію, яку рекомендує ДФУ. Дослідження достовірності ефекту реакції проводили з використанням 1,0 мл модельних розчинів бури у концентрації 80-120 % від номінальної додавали 2-3 мл кислоти сірчаної Р, 1-2 мл 6% спирту етилового та підпалювали. Полум'я мало зелену облямівку. Отримані дані показали, що за цією методикою буру можна визначити з 99,67 % достовірністю.

Оптимізовано методику кількісного визначення бури у ЛФ за методом ацидиметрії. Прогноз повної невизначеності складає $\Delta_{As} = 0,46\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$. Визначено валідаційні характеристики методики кількісного визначення бури в лікарській формі: лінійність ($a=0,22\% \leq 5,12\%$; $S_0=0,09\% \leq RSD_0 = 1,81\%$; $R_c = 1,0000 \geq 0,9924$), правильність ($\delta_z=1,26\% \leq 2,30\%$), збіжність ($\Delta_{As}=1,59\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$), відтворюваність ($\Delta_{intra}=0,42\% \leq \max \Delta_{As} = 3,20\%$). За отриманими даними апробована методика може бути використана при аналізі розчину натрію тетраборату в гліцерині в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості лікарських засобів.

Розділ 5. Оцінка стабільності мазевих основ вазеліну і ланоліну при зберіганні в умовах аптек. В Україні прийнята Настанова 42-3.3:2004. “Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності”, згідно з вимогами якої проведено дослідження стабільності мазевих основ вазеліну та ланоліну. Для дослідження використовувався вазелін виробництва ТОВ НПО “Ліком”, Росія; субстанція ланоліну безводного виробництва “Lanelines Stella S. A.”, Бельгія; скляна аптечна тара з темного скла; керамічна аптечна тара з широким горлом та тара з поліетилену PE HD з широким горлом та кришкою, що закручується; посуд та реактиви, які відповідають вимогам ДФУ. Дослідження проводилось на базі лабораторії з контролю якості ЛЗ Державної служби з ЛЗ в Донецькій області.

Здійснено аналіз маzewої основи вазеліну (табл. 7, дослід 1), який встановив відповідність основи наведеним в МКЯ параметрам якості. Після цього вазелін зберігався в темному місці при температурі $+ 23 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом 5 місяців згідно з вимогами. Обидві перевірки підтвердили відповідність вазеліну вимогам МКЯ (табл. 7).

Далі маzewу основу вазеліну було розфасовано в дві ємності. Зразок № 1 повістили в керамічну аптечну тару з широким горлом. Зразок № 2 – в тару з поліетилену PE HD з широким горлом і кришкою, що закручується. Зразки залишили на зберігання в темному місці при температурі $+ 23 \text{ }^\circ\text{C}$ та провели контроль їх якості за два місяці. Перевірка підтвердила відповідність встановленим параметрам (табл. 7, дослід 3). Далі зразки зберігались ще два місяці в тих же умовах, після чого був проведений ще один аналіз збереження їх стабільності (табл. 7, дослід 4). Останнє дослідження проводили ще за три місяці зберігання обох зразків. Отримані результати свідчать про відповідність вазеліну вимогам МКЯ та ДФУ (табл. 7, дослід 5).

Результати дослідження стабільності вазеліну

Показник якості	Вимоги	Проведені дослідження*		Вид тари	Проведені дослідження*			Відповідність
		Дослід 1	Дослід 2		Дослід 3	Дослід 4	Дослід 5	
Опис	зовнішній вигляд (ДФУ, МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Розчинність	практично нерозчинний у воді, спирті 95 %, малорозчинний в ефірі, помірно розчинний у хлороформі, розчинний в бензині. Змішується з жирами та жирними маслами (ДФУ, МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Сірчисті сполуки	потемніння суміші не спостерігається (МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Сульфатна зола, %	не більше 0,05 % (ДФУ, МКЯ)	0,013	0,013	1	0,013	0,013	0,013	відповідає
				2	0,013	0,013	0,013	
Органічні домішки	через 30 хв. з'являється буре забарвлення (МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Кислотність/лужність	забарвлення розчину змінюється (МКЯ, ДФУ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Жири та смоли	не утворюється ні каламуть, ні осад (МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Речовини, що відновлюються	забарвлення водного шару не змінюється (МКЯ)	+	+	1	+	+	+	відповідає
				2	+	+	+	
Густина	0,815-0,880 (МКЯ)	0,871	0,871	1	0,871	0,871	0,871	відповідає
Температура краплепадіння	35-70 °С (ДФУ, МКЯ)	43 °С	43 °С	1	43 °С	43 °С	43 °С	відповідає
				2	43 °С	43 °С	43 °С	
Кислотне число	не більше 0,1 (МКЯ)	0,080	0,083	1	0,084	0,085	0,088	відповідає
				2	0,084	0,086	0,089	

* – кожен дослід проводився три рази

Тара 1 – керамічна тара з широким горлом.

Тара 2 – контейнер з поліетилену PE HD з широким горлом та з кришкою, що загвинчується

Для проведення досліджень щодо стабільності ланоліну була закуплена частина заводської фасовки субстанції ланоліну і розфасована в штангласи із темного скла. Аналіз субстанції ланоліну, проведений через тиждень після її фасування з заводської упаковки, свідчить про відповідність показникам якості даної субстанції вимогам встановленим МКЯ та ЄФ (табл. 8, дослід 1).

Після цього ланолін зберігався при температурі + 25 °С. Через чотири місяці був проведений повторний аналіз субстанції на відповідність всім показникам якості за МКЯ та ЄФ (табл. 8, дослід 2). Отримані результати свідчать про збереження стабільності субстанції ланоліну при його зберіганні в умовах аптеки в штангласи з темного скла. Дещо збільшились лише кислотне число (з 0,57 до 0,60) та перексидне число (з 12,0 до 16,6), а також зменшилась водоабсорбційна здатність ланоліну (з 29,2 мл до 23 мл). Незважаючи на це, всі показники якості субстанції відповідають встановленим параметрам за МКЯ та ЄФ та не перевищують встановлених меж.

Таблиця 8

Результати дослідження стабільності субстанції ланоліну з плином часу

Показник якості	Вимоги	Проведені дослідження*		Результати
		Дослід 1	Дослід 2	
Опис	**	+	+	відповідає
Температура краплепадіння	38-44 °С (МКЯ, ЄФ)	44 °С	44 °С	відповідає
Водоабсорбційна здатність	не менше 20 мл (МКЯ, ЄФ)	29.2 мл	23.0 мл	відповідає
Кислотне число	не вище 1.0 (МКЯ, ЄФ)	0.57	0.60	відповідає
Перекисне число	не вище 20 (МКЯ, ЄФ)	12.0	16.6	відповідає
Число омилення	90-105 (МКЯ, ЄФ)	90.7	90.8	відповідає
Втрата в масі при висушуванні	не вище 0.5 % (МКЯ, ЄФ)	0.25 %	0.27 %	відповідає
Сульфатна зола	не вище 0.15 % (МКЯ, ЄФ)	0.03 %	0.03 %	відповідає
Парафіни	не більше 1.0% (МКЯ, ЄФ)	відсутні	відсутні	відповідає
Хлориди	не більше 150 ppm (МКЯ, ЄФ)	відсутні	відсутні	відповідає

* – для кожного дослідю наведений середній результат трьох вимірів

** – жовта мазеподібна речовина, при топленні утворюється прозора або майже прозора рідина жовтого кольору. Розчин в петролейному ефірі опалесціє (МКЯ, ЄФ).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, що виявляється в оптимізації та валідації відповідно до вимог ДФУ методик контролю якості кислоти саліцилової, кислоти борної, інших компонентів, що входять до складу мазей та розчинів моно- та багатокомпонентних ЕЛФ, які користуються найбільшим попитом та вивчення стабільності мазевих основ, а саме вазеліну та ланоліну.

1. Здійснено аналіз літературних джерел та нормативної документації стосовно ЕЛЗ, екстемпоральної рецептури та визначено аптечні лікарські форми, що користуються у медичній практиці найбільшим попитом; визначено сучасні хімічних та фізико-хімічних методи аналізу кислоти саліцилової, кислоти борної, інших компонентів обраних ЕЛФ, на основі економічної доцільності.

2. За результатами валідації встановлено, що достовірність ефекту реакції ідентифікації кислоти саліцилової у ЛФ мазі з розчином заліза (III) хлоридом складає 98,67% при кількості кислоти саліцилової від 4,0 мг до 6,0 мг.

3. Розроблено методику ідентифікації кислоти саліцилової у присутності резорцину методом флуориметрії з використанням як реагенту 2 % розчину спиртовий алюмінію хлориду. Визначено оптимальні аліквоти ЕЛФ – 0,50 мл та 2 мл 2 % спиртового розчину алюмінію хлориду. За проведеною процедурою валідації методики встановлено, що достовірність ефекту реакції складає 99,00 %.

4. Запропоновано методику кількісного визначення кислоти саліцилової у ЕЛФ 5% мазі саліцилової та 4% розчину саліцилово-резорциновому методом спектрофотометрії при концентрації $2,0 \times 10^{-5}$ г/мл кислоти саліцилової у 70% спирті з додаванням як комплексоутворювача 1,00 мл 1% розчину алюмінію хлориду за довжині хвилі 314 нм. Результати дослідження свідчать, що наявність резорцину не заважає отримувати коректні результати за даною методикою.

5. Здійснено модифікацію та валідацію методик ідентифікації резорцину в ЕЛФ на основі кислоти саліцилової за реакцією з розчином натрію гідроксиду концентрованого і хлороформом та за реакцією з калію гідрофталатом. Результати експериментального дослідження реакцій у діапазоні застосування методик 80,00 – 120,00 % свідчать, що достовірність реакцій дорівнює 98,33 % та 99,67 % відповідно.

6. За результатами верифікації методик ідентифікації кислоти борної та ментолу у мазі «Бороментол» аптечного виготовлення встановлено, що достовірність ефекту реакції утворення борноетилового ефіру складає 95% (вміст кислоти борної від 1,60 мг до 2,40 мг), за реакцією кислоти борної з пірокатехіновим фіолетовим - 95,40% (вміст кислоти борної від 3,20 мг до 4,80 мг), та запропоновано використовувати аліквоту 2,00 мл витяжки ментолу та реактив ваніліну, який виготовлений відповідно до Державної фармакопеї XI, що забезпечує достовірність ефекту реакції вище 95,00%.

7. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення ментолу у мазі «Бороментол» аптечного виготовлення за методом фотоколориметрії, що базується на реакції взаємодії спиртового розчину ментолу з реактивом ваніліну, та вимірювані оптичного поглинання при світлофільтрі червоному (довжина хвилі близько 600 нм) у кюветі з товщиною шару 5 мм.

8. За результатами дослідження стабільності вазеліну встановлено, що після відкриття упаковки ангро виробника та зберігання вазеліну в керамічній тарі або контейнері із поліетилену при зберіганні в аптечних умовах його показники якості відповідають встановленим параметрам МКЯ та ДФУ протягом року.

9. За результатами аналізу стабільності ланоліну при його зберіганні в аптечних умовах в скляному штангласі з темного скла протягом чотирьох місяців, всі показники відповідають встановленим вимогам за МКЯ та ЄФ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Валидація методики количественного определения кислоты салициловой в лекарственной форме методом спектрофотометрии / О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина, М. А. Хмельова, И. Ю. Петухова // «Научные ведомости Белгородского государственного университета» серия «Медицина. Фармация». 2013. – №25 (168). – Вып. 24. – С. 244–248. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).
2. Валидація методик кількісного визначення компонентів саліцилово-резорцинового спиртового розчину/ О. А. Євтифеева, К. І. Проскуріна, А. Ю. Мордінсон, М. О. Хмельова, Л.П. Савченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013 . – Т. 8. – № 2. – С. 44–47. (Особистий внесок: участь у валідації методики, статистичний аналіз результатів, написання статті).
3. Євтифеева О. А. Розробка методики кількісного визначення кислоти саліцилової методом спектрофотометрії у спільній присутності із резорцином // О. А. Євтифеева, К. І. Проскуріна, М. О. Хмельова / Вісник фармації. – 2013. - №2 (74). – С. 41–44. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті, формування вступу та висновків).
4. Мордінсон А.Ю. Стандартизація методу кількісного визначення інгредієнту ментолу в екстемпоральній мазі «Бороментол»/ А. Ю. Мордінсон, М. О. Хмельова, О. А. Євтифеева // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2012. - Вип. 21, кн. 4. – С.450–455. (Особистий внесок: проведення частини експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, участь у написанні статті).
5. Мордінсон А. Ю. Оптимізація та валідація хімічних методів ідентифікації інгредієнтів мазі «Бороментол» аптечного виготовлення / А. Ю. Мордінсон, М. О. Хмельова, О. А. Євтифеева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2012. – № 2 (9) – С. 91-93 (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, здійснено процедуру валідації методик, статистичний аналіз результатів, участь у написанні статті).
6. Розробка та валідація методик якісного аналізу компонентів в екстемпоральній лікарській формі / О. А. Євтифеева, К. І. Проскуріна, М. О. Хмельова, Л. В. Вепрецька // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т.7. – №1. – С. 28 – 32. (Особистий внесок: здійснено валідацію методики, статистичний аналіз результатів, участь у написанні статті).

7. Хмельова М. О. Дослідження екстемпоральних мазей / М. О. Хмельова, О. А. Євтіфєєва, В. М. Хоменко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2013. – № 2 (12) – С. 39-40. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, підготовка матеріалу до публікацій, написання статті).
8. Аналіз стабільності вазеліну в процесі зберігання в умовах аптеки / Л. П. Савченко, М. О. Хмельова, О. А. Євтіфєєва, В. А. Георгіянц // Фармацевтичний часопис. – 2014. - №4 (32). – С. 64-67. (Особистий внесок: здійснено аналіз стабільності вазеліну в процесі зберігання, участь у написанні статті).
9. Stability Estimation Of The Wool Fat Substance When Storing In The Pharmacy / L. P. Savchenko, M. O. Khmelyova, O. A. Ievtifieieva, V. A. Georgiyants // Вісник фармації. – 2015. - №2 (82). – С. 17-20 (Особистий внесок: оцінка стабільності ланоліну в процесі зберігання, участь у написанні статті).
10. Патент на корисну модель № 95150 Україна, МПК G01N 21/33 A61K 31/60. Спосіб спектрофотометричного визначення концентрації кислоти саліцилової у лікарських формах аптечного виготовлення у присутності резорцину / Євтіфєєва О. А., Проскуріна К. І., Хмельова М. О. Заявка № u 2010 01806 Заявл. 02.07.2014. Опубл. 10.12.2014, Бюл. №23. (Особистий внесок: проведення частини експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).
11. Патент на корисну модель №96437 Україна, МПК G01N 21/27 A61K31/01. Спосіб фотоколориметричного визначення концентрації ментолу у лікарських формах аптечного виготовлення / Євтіфєєва О. А., Проскуріна К. І., Мордінсон А. Ю., Хмельова М. О. Заявка № u 2014 08186 Заявл. 21.07.2014. Опубл. 10.02.2015, Бюл. №3. (Особистий внесок: проведення частини експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).
12. Євтіфєєва О. А. Аналітичні методики контролю якості екстемпоральної мазі: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 225 / О. А. Євтіфєєва, А. Ю. Мордінсон, М. О. Хмельова. – К., 2012. – Вип. 30 . – 8 с. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 75 від 18.04.2012 р.). (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, участь у підготовці матеріалу до друку)
13. Євтіфєєва О. А. Контроль якості аптечної лікарської форми на основі кислоти саліцилової та резорцину: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 10 / О. А. Євтіфєєва, К. І. Проскуріна, М. О. Хмельова. – К., 2013. – Вип. 17 . – 4 с. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 77 від 17.10.2012 р.). (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, написання інформаційного листа).
14. Євтіфєєва О. А. Аспекти якості екстемпоральних лікарських форм, які застосовуються при лікуванні дерматологічних захворювань / О. А. Євтіфєєва, М. О. Хмельова // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15–17 верес. 2010 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 150. (Особистий внесок: участь у дослідженнях, написання тез).

15. The development and substantiation of the optimal technique for quantitative determination of resorcinol in the dosage form / I. V. Pleshakova, M. O. Hmeleva, K. I. Proskurina, O. A. Ievtifieieva // Actual Questions of Development of New Drugs: Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student (april 25-26, 2013). – Kh.: Publishing Office, 2013. – P.91 (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, підготовка тез до публікації).

Крім того матеріали роботи відображені ще у трьох тезах.

Хмельова М.О. «Стандартизація методик контролю якості мазей та розчинів аптечного виготовлення, що містять саліцилову кислоту та борну кислоту». – 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.

Для підвищення якості хімічного аналізу ЕЛЗ здійснено розробку або модифікацію та валідацію аналітичних методик контролю якості компонентів одно- та двокомпонентних ЛФ аптечного виготовлення, що містять кислоту саліцилову, кислоту борну, резорцин, ментол відповідно до вимог ДФУ. Розроблено специфічну методику ідентифікації саліцилової кислоти методом флуориметрії. Вперше за допомогою «кривих ефективності» вивчено чутливість, встановлено оптимальні умови та здійснено валідацію хімічних методик ідентифікації обраних компонентів у складі 4 ЕЛФ з дослідженням специфічності і достовірності ефекту реакції на всьому концентраційному діапазоні застосування.

Розроблено специфічну методику кількісного визначення кислоти саліцилової у ЕЛФ мазі та розчину методом спектрофотометрії при концентрації $2,0 \times 10^{-5}$ г/мл кислоти саліцилової у 70% спирті з додаванням в якості комплексоутворювача 1,00 мл 1% розчину алюмінію при довжині хвилі 314 нм.

Визначено термін стабільності мазевих основ, а саме вазеліну та ланоліну, після відкриття заводської упаковки, при зберіганні у скляній/поліетиленовій тарі в умовах аптек протягом року та чотирьох місяців відповідно.

Ключові слова: кислота саліцилова, резорцин, кислота борна, ментол, вазелін, ланолін, валідація, контроль якості, екстемпоральні лікарські засоби.

Хмельова М.А. «Стандартизація методик контролю якості мазей і розчинів аптечного виготовлення, які містять саліцилову кислоту і борну кислоту». – Рукопис.

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

Диссертационная работа посвящена совершенствованию контроля качества экстемпоральных лекарственных средств, которые содержат салициловую кислоту, резорцин, борную кислоту и ментол с помощью оптимизации условий проведения анализа и валидации методик, которая экспериментально доказывает её пригодность для решения поставленной задачи.

Теоретически обоснован выбор методик для контроля качества лекарственных средств в условиях аптек. Проведена соответствующая пробоподготовка для оптимизированных методик с целью уменьшения систематической погрешности. В процессе выполнения экспериментальной части диссертационной работы впервые проведена валидация методик идентификации и количественного определения салициловой кислоты, резорцина, борной кислоты и ментола в лекарственных формах аптечного изготовления в соответствии с требованиями ГФУ.

Для идентификации салициловой кислоты в присутствии резорцина предложено определение по образованию флуоресцирующих комплексных соединений с ионами алюминия. В качестве реагента реакции предложено использовать 2% раствор спиртовой алюминия хлорида. Определены оптимальные аликвоты ЭЛФ - 0,50 мл и 2% раствора спиртового алюминия хлориду - 2 мл. Согласно проведенной процедуре валидации методики установлено, что достоверность эффекта реакции составляет 99,00%.

Предложена методика количественного определения салициловой кислоты в ЭЛФ 5% мази салициловой и 4% раствора салициловой-резорцинового методом спектрофотометрии при концентрации $2,0 \times 10^{-5}$ г / мл салициловой кислоты в 70% спирте с добавлением в качестве комплексообразователя 1,00 мл 1% раствора алюминия при длине волны 314 нм. Научная новизна исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № 95150.

Осуществлена модификация и валидация методик идентификации резорцина в ЭЛФ по реакции с раствором натрия гидроксида концентрированного и хлороформом и по реакции с калия гидрофталатом. Результаты экспериментального исследования реакций в диапазоне применения методик 80,00 - 120,00% свидетельствуют, что достоверность реакций составляют 98,33% и 99,67% соответственно.

По результатам верификации методик идентификации кислоты борной в ЛФ мази установлено, что достоверность эффекта реакции образования борноэтилового эфира составляет 95,00% (содержание кислоты борной от 1,60 мг до 2,40 мг) и по реакции с пирокатехиновой фиолетовым - 95,40% (содержание кислоты борной от 3,20 мг до 4,80 мг).

Разработана и валидирована методика фотокolorиметрического количественного определения ментола в ЛФ методом стандарта путем получения спиртового раствора ментола, к 0,50 мл которого добавляют 2 мл реактива ванилина, перемешивают и через 20 мин. измеряют величину оптического поглощения полученного раствора при светофильтре красном (при длине волны около 600 нм) в кювете с толщиной слоя 5 мм. Научная новизна исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № 96437.

По результатам исследования стабильности вазелина установлено, что после открытия упаковки ангро производителя и хранения вазелина в керамической таре и контейнере из пластмассы его показатели качества соответствуют установленным параметрам за "Методами контроля качества" (МКЯ) и ГФУ в течение года при его хранении в аптечных условиях.

По результатам анализа устойчивости ланолина при его хранении в аптечных условиях в стеклянной штангласах из темного стекла в течение четырех месяцев,

уменьшилась водоабсорбционная способность ланолина, увеличились кислотное и перекисное число, но при этом все показатели соответствуют установленным по МКЯ требованиям.

За результатами досліджень оформлено 2 патенти на корисну модель та 2 інформаційних листи з підвищення контролю якості ЕЛФ, що впроваджені у практику лабораторій з аналізу якості Державної лікарської служби України 7 регіонів України.

На основании результатом исследований оформлено 2 патента, 2 информационных листа про нововведение в системе здравоохранения для обеспечения контроля качества экстенпоральных лекарственных форм, которые внедрены в практику работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств территориальных органов Гослекслужбы Украины, аптечных учреждений Украины, учебный процесс высших медицинских (фармацевтических) учебных учреждений МЗ Украины.

Ключевые слова: салициловая кислота, резорцин, борная кислота, ментол, вазелин ланолин, валидация, контроль качества, экстенпоральные лекарственные средства.

Khmelyova M.O. "Standardization of quality control methods of extemporaneous ointments and solutions which contain salicylic acid and boric acid". - Manuscript.

Thesis for the Ph.D. in Pharmacy in Specialty 15.00.03 - Standardization and organization of pharmaceutical preparation manufacturing. - National University of Pharmacy, Kharkov, 2015.

With the purpose of improvement of quality of chemical analysis of extemporaneous preparations development or modification and validation of analytical qualitative and quantitative methods for quality control of medical forms, which contain salicylic acid, resorcinol, boric acid and menthol have been conducted according to requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

For the first time the sensitivity and the optimal conditions of chemical methods of identification of salicylic acid, resorcinol, boric acid, menthol have been studied with the help of "efficiency curves". First the reliability of effect reaction of the methods identification has been confirmed.

The specific method of quantitative determination of salicylic acid in extemporaneous medications by spectrophotometry has been developed at the concentration $2,0 \times 10^{-5}$ g/ml of salicylic acid in 70% alcohol with the addition of 1,00 ml of 1% solution of aluminum at the wavelength of 314 nm .

The terms of stability of ointment bases such as white soft paraffin and wool fat after repackaging from original packing to the amber glass/ plastic containers in conditions of pharmacies has been determined throughout the year.

2 patents for useful model and 2 newsletters to improve quality control medications has been developed and introduced into the practice of the laboratories for quality control of medicines and medicinal products of State Administration of Ukraine on Medicinal Products.

Keywords: salicylic acid, resorcinol, boric acid, menthol, white soft paraffin, wool fat, validation, quality assurance, extemporaneous preparations.