УДК: 615.072:54.062:336.127

О.В. Штрімайтіс, О.А. Здорик, В.А. Георгіянц, О.О. Дроздова

Національний фармацевтичний університет

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ БРОМІДУ НА ОСНОВІ ЕКОНОМІЧНИХ ТА ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

У статті наведено розрахунок економічних характеристик методик кількісного визначення натрію броміду в 1 % розчині аптечного виготовлення. Здійснено порівняння валідаційних та економічних характеристик, а саме: невизначеності, правильності, точності, часу проведення аналізу та його загальної вартості. Враховуючи досліджувані характеристики, найбільш обґрунтованими для застосування є методики аргентометричного визначення методом Мора та Фаянса.

Ключові слова: валідаційні та економічні характеристики, екстемпоральні лікарські засоби, натрію бромід, кількісне визначення.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Згідно з класифікацією Джурана-Фейгенбаума однією з категорій затрат на якість є витрати на контроль, тобто на визначення і підтвердження досягнутого рівня якості. Вони включають в себе: витрати на утримання приміщень, закупку реактивів, хімічних субстанцій, підтримання необхідних умов для їх зберігання, контроль якості під час їх зберігання, вартість хімічних речовин, мірного посуду, витрат на обладнання (закупку, зберігання, використання, ремонтні роботи), витрати на оплату праці та ін. Сьогодні, як ніколи, потрібен науковий підхід до економічного планування оптимальної якості екстемпоральних лікарських засобів, тобто навчитися вирішувати завдання одночасно удосконалюючи якість продукції і досягаючи позитивного економічного ефекту [5, 14].

Вибір аналітичної методики для вирішення поставленого завдання це об'ємний та трудомісткий процес. Критерії вибору методики визначаються як сукупність її характеристик, що обумовлюють можливість вирішувати аналітичні завдання у відповідності з призначенням цієї методики при її використанні в певних умовах та при даному устаткуванні лабораторії. Для об'єктивної оцінки та вибору методики необхідно охарактеризувати щонайменше дві групи характеристик: перша – метрологічні характеристики методики, друга – умови та витрати, які необхідні для використання методики у відповідності з її призначенням [15].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Існує необхідність обґрунтування вибору методик контролю якості, яка постає перед провізором-аналітиком при проведенні хімічного контролю в умовах аптеки. Враховуючи умови проведення аналізу та матеріально-технічну базу виробничих аптек, найбільш розповсюдженими та доступними методами кількісного визначення натрію броміду в 1 % водному розчині є меркуриметричний та аргентометричний (Фольгарда, Мора та Фаянса) методи. Але яким чином з чотирьох методик обрати найбільш оптимальну? Це питання залишається відкритим.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За даними літератури для обґрунтованого вибору методики кількісного визначення натрію броміду необхідно визначити такі параметри, як:

- характеристика об'єкту аналізу;
- валідаційні характеристики методики (специфічність, робасність, відтворюваність, правильність та точність);
- потреби в додатковому обладнанні, спеціальних приміщеннях, універсальність методики, число, простота і час здійснення

© *Колектив авторів, 2013*

операцій пробопідготовки та самого аналізу, потреба підтримувати стабільність умов виконання аналізу тощо;
- кваліфікаційні вимоги до персоналу, штат необхідного персоналу;
- безпечність застосування методики;
- економічні показники [5,14,15].

Підхід до оцінки валідаційних характеристик для титрометричних методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів на сьогодні є визначеним [4]. Проблему розрахунку економічних характеристик методик та затрат на проведення аналізу у сучасній науковій літературі майже не освітлено.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи було обґрунтування вибору оптимальної методики кількісного визначення натрію броміду в 1 % розчині аптечного виготовлення на основі розрахованих економічних та валідаційних характеристик.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення затрат на проведення аналізу в умовах аптеки було необхідно розрахувати:
- вартість реактивів та титрованих розчинів як хімічних субстанцій;
- вартість використання обладнання;
- витрати на роботу провізора-аналітика виходячи від часу, який необхідний для проведення конкретних хімічних операцій.

Нашою метою не було назвати точну вартість певної методики, оскільки ціни на реактиви постійно змінюються. У першу чергу було необхідно порівняти ті характеристики, які значно різняться та суттєво впливають на вартість проведення аналізу. Вартістю використання посуду для виконання хімічного аналізу знехтували, оскільки ця величина пропорційно збільшує витрати для усіх методик аналізу.

Були взяті середні ціни на реактиви за даними каталогів фірм-постачальників за червень 2012 року [7, 11-13]. Приготування реактивів та титрованих розчинів розраховували згідно методик, які наведені у ДФУ [9] або при відсутності даних – у ДФ XI [1, 2].

Вартість титрованих розчинів розраховували виходячи з вартості необхідних реактивів та витрат часу аналітика на приготування розчину та встановлення титру і коефіцієнта поправки. Вартість реактивів визначили як суму цін кількості субстанцій та часу, який витрачено на його приготування. Вартість виготовлення води очищеної в умовах аптеки розрахували з урахуванням технічних характеристик аквадистилятора Д–4.

Час, який витрачено на проведення відповідних хімічних операцій визначали шляхом спостереження за роботою аналітиків в аптеках та лабораторіях з контролю якості лікарських засобів. Вартість 1 хвилини роботи розрахували від середньої заробітної плати провізора–аналітика вищої категорії станом на 1 грудня 2012 р. (1904,53 грн.) [6].

Результати невизначеності аналітичних методик, дослідження валідаційних параметрів використали з попередніх наших досліджень. Попередньо було проведено валідацію чотирьох методик кількісного визначення 1 % розчину натрію броміду (методами меркуріметрії, аргентометрії за методами Фольгарда, Мора та Фаянса) [3, 9, 10]. Отримані метрологічні характеристики методик не перевищували критерії прийнятності (окрім методу меркуріметрії), що свідчить про можливість їх застосування для аналізу.

Результати економічних розрахунків стосовно методик кількісного визначення 1 % розчину натрію броміду наведені в табл. 1. Наглядною є різниця у кількості реактивів необхідних для проведення аналізу для різних методик. Так, для методик меркуріметричного чи аргентометричного (методами Мора та Фаянса) визначення натрію броміду для створення необхідних умов проведення аналізу використовують декілька крапель розведеної азотної чи оцтової кислот та індикатору. На відміну від методики аргентометричного визначення за методом Фольгарда, для проведення якої необхідно використати 50 мл води очищеної, 5 мл азотної кислоти розведеної, по 2 мл дибутилфталату та заліза (III) амонію сульфату; та двох титрованих розчинів, на відміну від інших методик.

За кількістю операцій, які потрібно здійснити аналітику, методики також відрізняються і відповідно з цим різниться й оплата праці. Під час проведення методики аргентометричного визначення натрію броміду за методом Фольгарда аналітик для проведення аналізу повинен провести операцій у 2 рази більше, ніж для інших досліджуваних методик.

У табл. 2 наведено порівняльну характеристику валідаційних (невизначеність досліду, точність, правильність та лінійність) та економічних параметрів (час проведення аналізу та вартість проведення методики).

Результати дослідження показали, що виконання аргентометричного визначення натрію броміду в 1 % розчині аптечного виготовлення методом Фольгарда потребує проведення більшої кількості аналітичних операцій, відносно великої кількості реактивів та часу, що відповідно збільшує значення невизначеності досліду та вартості його проведення.

Таблиця 1

РОЗРАХУНОК ВАРТОСТІ ПРОВЕДЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ БРОМІДУ В 1% РОЗЧИНІ

№ з/п	Метод	Реактиви/розчини, які необхідні для аналізу	Вартість реагентів, грн.	Найменування аналітичної операція	Час, який затрачено на кожну аналітичну операцію, хв.	Вартість часу, грн.	Вартість аналізу, грн.
1.	Меркуриметрія	Дифенілкарбазон – 6 кр. × 3 Азотна кислота розв. – 1 кр. × 3 Розчин $Hg(NO_3)_2$ 0,02 М – 10 мл × 3 + 6 мл	0,046 0,005 0,792 ∑ = 0,843	Підготовчі роботи Відмірювання розчину × 10 Розведення × 6 Титрування × 3 Миття посуду	5 10 9 15 5 ∑ = 44	8,316	9,16
2.	Аргентометрія методом Фольгарда	Вода – 50 мл × 3 Азотна кислота розв. – 5 мл × 3 Розчин $AgNO_3$ 0,1 М – 10 мл × 3 Дибутилфталат – 2 мл × 3 Заліза (III) амонію сульфат – 2 мл × 3 Розчин NH_4SCN 0,1М – 10 мл × 3 + 6 мл	0,543 0,663 7,77 0,27 0,708 1,332 ∑ = 11,286	Підготовчі роботи Відмірювання розчину × 19 Розведення × 15 Струшування розчину Титрування × 3 Миття посуду	5 19 22,5 0,5 15 5 ∑ = 67	12,663	23,95
3.	Аргентометрія методом Фаянса	Бромфеноловий синій – 0,1 мл × 3 Розв. оцтова кислота – 3 кр. × 3 Розчин $AgNO_3$ 0,1 М – 10 мл × 3 + 6 мл	0,021 0,009 9,324 ∑ = 9,354	Підготовчі роботи Відмірювання розчину × 10 Розведення × 6 Титрування × 3 Миття посуду	5 10 9 15 5 ∑ = 44	8,316	17,67
4.	Аргентометрія методом Мора	Вода – 2 мл × 3 Калію хромат – 2 кр. × 3 Розчин $AgNO_3$ 0,1 М – 10 мл × 3 + 6 мл	0,022 0,005 9,324 ∑ = 9,351	Підготовчі роботи Відмірювання розчину × 10 Розведення × 6 Титрування × 3 Миття посуду	5 10 9 15 5 ∑ = 44	8,316	17,67

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ БРОМІДУ

Параметри оцінки	Аргентометрія методом Фольгарда	Аргентометрія методом Мора	Аргентометрія методом Фаянса	Меркуриметрія
Невизначеність досліду				
Δ_{As}, %	1,06	0,79	0,79	1,52
Точність та правильність				
Z, %	99,35	100,37	100,38	101,49
Δ_z, %	1,22	1,33	1,11	1,63
S_z, %	0,69	0,75	0,63	0,93
δ, %	0,65	0,37	0,38	1,49
$\delta_{RL\,80}$, %	0,29	0,12	0,07	1,68
$\delta_{RL\,120}$, %	0,93	0,79	0,75	1,32
Економічні характеристики				
Час аналізу, хв.	67	44	44	44
Вартість аналізу, грн.	23,95	17,67	17,67	9,16

Методики аргентометричного визначення натрію броміду за методами Мора та Фаянса є найбільш оптимальними за параметрами невизначеності аналізу, точності та правильності. Час, який затрачено на титрування та його вартість також характеризуються відносно меншими значеннями (44 хвилини.).

Методика меркуриметричного визначення натрію броміду є найдешевшою з чотирьох та на її проведення витрачається відносно не багато часу. Але разом з цим метрологічні характеристики даної методики не відповідають критеріям валідаційних характеристик, а також потрібно пам'ятати, що солі ртуті (II) нітрат є токсичною речовиною [8].

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено порівняння чотирьох аналітичних методик кількісного визначення натрію броміду в 1 % розчині аптечного виготовлення за валідаційними та економічними характеристиками. Метрологічні характеристики титриметричних методик значно не відрізняються, але разом з тим значно відрізняються час проведення та вартість проведення аналізу. Виходячи з усіх досліджуваних параметрів оптимальними до використання в умовах аптеки або лабораторії з контролю якості є методики аргентометричного виготовлення методом Мора та Фаянса.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Государственная фармакопея СССР. – XI издание. Вып. 1. – М. : Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. – XI издание. Вып. 2 – М. : Медицина, 1989. – 398 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPER, 2001. – Доп. 1. – 2004. – 520 с.
4. Евтифеева О.А., Титриметрический метод анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств: проблемы и подходы / О.А. Евтифеева, В.А. Георгиянц // Фармаком. – 2008. – № 2. – С. 65–77.
5. Ефимов В.В. Управление качеством: [Учеб. пособие.] / В.В. Ефимов — Ульяновск : УлГТУ, 2000. — 141 с.
6. Закон України «Про Державний бюджет на 2012 рік» від 22 грудня 2011 р. № 4282-VI. – Режим доступу до сайту: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4282-17/ed20120522.
7. Каталог продукции Научно-производственной фирмы «Синбиас». – Режим доступу до сайту : www.synbias.com/index.pl?page=catalog.
8. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия./ В.Ф. Крамаренко – К. : Вища шк. Головное изд-во, 1989. – 447 с.
9. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. / М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая – М. : Медицина, 1989. – 228 с.
10. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютина, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко – К. : Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Прайс-лист фармацевтичної фірми «Ексімед». – Режим доступу до сайту: www.eximed.net.ua/price/
12. Прайс-лист ООО «Исток-Плюс». – Режим доступу до сайту: www.istok.com.ua
13. Прайс-лист компании «Эколаб». – Режим доступу до сайту: www.ecolab.kiev.ua
14. Челнокова В.М. Управление качеством : [учеб. пособие] / В.М. Челнокова, Н.В. Балберова. – СПб. : СПбГАСУ., 2010. – 135 с.
15. Шаевич А.Б. Аналитическая служба как система. / А.Б. Шаевич – М.: Химия, 1981. – 264 с.

УДК: 615.072:54.062:336.127

О.В. Штримайтис, А.А. Здорик, В.А. Георгиянц, Е.А. Дроздова

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ БРОМИДА НА ОСНОВАНИИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ И ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

В статье приведен расчет экономических характеристик методик количественного определения натрия бромида в 1 % растворе аптечного приготовления. Осуществлено сравнение валидационных и экономических характеристик, а именно: неопределенности, правильности, точности, времени, проведения анализа и его общей стоимости. Учитывая исследуемые характеристики, наиболее обоснованными для применения являются методики аргентометрического определения методом Мора и Фаянса.

Ключевые слова: валидационные и экономические характеристики, экстемпоральные лекарственные средства, натрия бромид, количественное определение.

UDC: 615.072:54.062:336.127

O.V. Shtrimaitis, O.A. Zdoryk, V.A. Georgiyants, O.O. Drozdova

SUBSTANTIATION FOR THE SELECTION OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF SODIUM BROMIDE ON THE BASIS OF ECONOMIC AND VALIDATION CHARACTERISTICS

The calculation of the economic characteristics of the quantitative determination methods of the sodium bromide in 1% solution of pharmacy preparation is represented in the article. Comparison of economic and validation characteristics namely uncertainty, accuracy, precision, time of analysis, and its total cost are carried out. Considering studied characteristics, argentometric methods by Mohr and Fajans are the most reasonable methods for application.

Key words: validation and economic characteristics, extemporaneous medicines, potassium bromide, assay.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, Площа Повстання, 17
Тел. (057) 731-92-76
E-mail: kssl-i-pksf@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
15.01.2013