

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ В ТЕХНОЛОГИИ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОРОШКОВ ИЗ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Щербинин И.Ю.

УО «Витебский государственный медицинский колледж им. академика

И.П. Антонова»

Витебск, Беларусь

shcherbinin@tut.by

Работа посвящена анализу технологии аптечного изготовления порошков из таблеток и капсул. В ходе анализа технологии обнаружен риск обеспечения качества приготовленной лекарственной формы по показателю «Отклонения допустимые в массе навески отдельных доз фармацевтических субстанций».

Ключевые слова: *фармацевтическая технология; порошки; таблетки; капсулы.*

THE ANALYSIS OF UNCERTAINTY FACTORS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF POWDERS FROM TABLETS AND CAPSULES

Shcherbinin I. Iy.

Academician I.P. Antonov education establishment Vitebsk state medical college

Vitebsk, Belarus

shcherbinin@tut.by

The article deals with the analysis of technology of powders from tablets and capsules in pharmacy. As a result of analysis of this technology was detected the risk for quality assurance, according to acceptance criteria: «Permissible mass-deviation of active pharmaceutical ingredient in individual doses of powder samples».

Key words: *pharmaceutical technology; powders; tablets; capsules.*

В настоящее время в мире складывается неоднозначное отношение к экстемпоральной рецептуре. Количество производственных аптек неуклонно снижается, что связано с необходимостью закупки дорогостоящего оборудования, вспомогательных материалов, контейнеров. Данную проблему усугубляет высокая стоимость фармацевтических субстанций, несопоставимые трудовые и временные затраты на изготовление экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС) и отпуск готовых лекарственных средств (ГЛС), делающие производственную аптеку заведомо убыточной.

В последнее десятилетие из-за отсутствия в чистом виде большинства современных фармацевтических субстанций, но существующей потребности их применения, в аптечном изготовлении стала внедряться полная либо частичная замена субстанций на ГЛС. Это не противоречит имеющимся нормативно-правовым актам [2,3,4,5] и согласуется с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 65 от 16.07.2007 «Об установлении перечня основных лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями) - «допускается отпуск из аптек ряда лекарственных средств в виде порошков, которые могут готовиться по рецепту врача из готовых лекарственных форм

«таблетки» «капсулы» в случае отсутствия активных веществ в виде фармацевтических субстанций».

К экстемпоральным лекарственным средствам предъявляются требования по ряду показателей качества [1,4]. Качественному и количественному анализу подвергаются лекарственные средства списка «А», стерильные и некоторые другие ЭЛС; качественному анализу по показателю «Подлинность» подвергаются ЭЛС выборочно, но не менее 10% от количества лекарственных средств, изготовленных в течение рабочего дня. Большая часть экстемпоральных порошков – порошки для детей до 1 года, также должны подвергаться качественному и количественному анализу, а при отсутствии методик анализа готовиться «под наблюдением» провизора-специалиста и подвергаться иным видам контроля: письменному органолептическому, физическому. Стоит отметить, что производственные аптеки зачастую не располагают не только методикой количественного, но и качественного определения действующих веществ, а метод «под наблюдением» является единственно возможным методом гарантии качества ЛС, наряду с письменным, органолептическим и физическим контролем. При физическом контроле качества, согласно [1, 4] единственно возможным объективным методом оценки качества является оценка лекарственной формы на соответствие количества и массы отдельных доз, согласно ГФ РБ, раздел 6.3.1, «Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических)», табл. 6.3.1.-1. Таким образом, можно предположить, посетитель аптеки при неблагоприятном стечении технологического процесса, или других обстоятельствах может получить от фармацевтического работника «условно» качественное лекарственное средство, которое также «условно» может гарантировать эффективность лечения.

При анализе входных величин технологии «Получения порошков из таблеток и капсул, выписанных разделительным способом», согласно технологической схеме, определяются следующие факторы, являющиеся источниками неопределенности [1,6,7,8]:

1. Неопределенность количественного содержания действующего вещества в таблетках, или капсулах.

В качестве субстанции используются таблетки или капсулы, которые, согласно ГФ РБ, раздел 2.9.40, должны выдерживать испытание по показателю «Однородность дозированных единиц», либо, если это обоснованно, по показателю «Однородность содержания» ГФ РБ, раздел 2.9.6. По требованиям указанных методик ЛС выдерживает испытание, если содержание действующих веществ находится в пределах 85 - 115% от среднего содержания, причем допускается одна дозированная единица с отклонениями, не превышающими 75% - 125%. Для наиболее часто встречающихся дозировок в прописях порошков, допустимое отклонение содержания действующего вещества, согласно ГФ РБ раздел 6.3.1-3, составляет $\pm 20\%$, но в ситуации «наихудшего случая», возникает риск несоответствия приготовленных порошков по показателю «количественное содержание действующего вещества».

2. Неопределенность процессов измельчения и смешивания порошковой массы.

На данной стадии технологии необходимо измельчать таблетки, либо содержимое капсул, что никак не регламентируется нормативными документами. Имеющаяся в ГФ РБ таблица 6.1.2. -1 [1], с указанием времени процесса, справедлива только для фармацевтических субстанций в порошкообразном состоянии. В этой связи источниками неопределенности на данной стадии являются человеческий фактор и неопределенность времени процессов измельчения и смешивания.

3. Неопределенность взвешивания.

Взвешивание приготовленной порошковой смеси и последующее её дозирование увеличивает неопределенность процесса, так как вносит абсолютную и относительную погрешности, которые можно рассчитать по метрологическим характеристикам используемого весоизмерительного оборудования. Чаще всего в аптеке это весы электронные - ВК-300, либо весы ручные для сыпучих материалов - ВСМ - 1; ВСМ-5.

Таким образом, в ситуациях «наихудшего случая» на каждом из этапов технологического процесса суммарная неопределенность может выйти за пределы критического значения показателя качества, причем это не будет обнаружено ввиду отсутствия или неприменимости аналитических методик. Для обеспечения качества ЭЛС на основе ГЛС необходимо проведение процедуры валидации и последующей верификации технологии, т.к. целевой показатель «количественное содержание», устанавливаемый ГФ РБ, табл. 6.3.1. -3 по величине отклонения в массе навески отдельных фармацевтических субстанций, оценивается в аптеке косвенно, ориентируясь на иной показатель «отклонение в массе отдельных доз» (ГФ РБ, табл. 6.3.1-1) [1,2,4].

Нераскрытыми вопросами по данной технологии остаются: изготовление порошков из ГЛС с модифицированным высвобождением, соблюдение правил асептики при изготовлении ЭЛС из ГЛС для детей до 1 года, а также испытания стабильности.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общей редакцией А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

2. Информационное письмо от 19.03.2021 № 16-52/52 Витебское РУП «Фармация» (об изготовлении порошков из таблеток и капсул)

3. Письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.07.2006 г. №01-09-21/5013 «Рекомендации по выписыванию рецептов (требований), технологии изготовления детских лекарственных форм из таблеток «Дигоксин».

4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 49 от 17.04.2015г. «Об утверждении инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках».

5. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 65 от 16.07.2007 «Об установлении перечня основных лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).
6. ТКП 432-2012 (02041) Валидация методик испытаний.
7. ИСО 5725 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений (1-6 части).
8. СТБ ИСО/МЭК 17025-2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.