

УДК 543.544.743:615.11:615.07

С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонтєв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. О. Чикалова

*Національний фармацевтичний університет**ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»**ДП «Державний фармакологічний центр»*

## **РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ СУПРОВІДНОЇ ДОМІШКИ 3-АМІНОПРОПАНОЛУ В ТЕСТОВОМУ ЗРАЗКУ ДЕКСПАНТЕНОЛУ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В РАМКАХ ПРОГРАМ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ ІЗ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*При проведенні 6-го раунду програми професійного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів в Україні було оцінено рівень компетенції як окремих лабораторій, так і всієї системи лабораторій у цілому при визначенні супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії.*

*Результати 21 (52,5%) лабораторій-учасниць було визнано задовільними, 19 (47,5%) лабораторій — незадовільними.*

*Визначення основних джерел помилок при візуальній та числовій оцінці вмісту домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії дає можливість провести відповідні корегуючі дії для забезпечення якості робіт, що виконуються лабораторіями, та виконання вимог належної професійної практики.*

**Ключові слова:** контроль якості, лікарські засоби, програми професійного тестування лабораторій, супровідні домішки, тестовий зразок, декспантенол, метод тонкошарової хроматографії

### **ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ**

Лабораторії з контролю якості лікарських засобів при виконанні аналізу визначають відповідність зразків лікарського засобу вимогам специфікацій, які є підставою для ухвалення рішення уповноваженими особами підприємств або регуляторними органами щодо обігу серії ліків. Тому лабораторії мають забезпечити високу якість результатів випробування, тобто мати процедури, щоб контролювати правильність та точність проведеного випробування [1, 2]. Без забезпечення якості результатів аналізу неможливим є виробництво лікарських засобів в умовах належної виробничої практики (GMP) та контроль їхньої якості на ринку.

На якість результатів аналізу впливають різні фактори — кваліфікація персоналу, стан приміщення та умови навколишнього середовища, обладнання, відбір зразків для аналізу та інше [3].

### **АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ**

Одним із важливих інструментів забезпечення якості результатів випробування є участь лабораторій у міжлабораторних програмах професійного тестування (ППТ) лабораторій із контролю якості лікарських засобів [1, 2].

Із метою незалежної оцінки професійної компетентності випробувальних лабораторій із контролю якості лікарських засобів проводяться ППТ лабораторій із контролю якості лікарських засобів.

© С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонтєв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. О. Чикалова, 2010

Основна мета ППТ для лабораторій із контролю якості полягає в незалежній зовнішній перевірці можливостей лабораторій коректно проводити дослідження й отримувати достовірні результати. Під час вибору тестових зразків та методик дослідження слід урахувати особливості наявної матеріально-технічної бази лабораторій-учасниць [4, 5, 6].

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

У повсякденній роботі лабораторії проводять як аналіз субстанцій, так і готових лікарських засобів. Тому для тестових зразків необхідно обирати саме ці форми лікарських засобів і ставити завдання, що передбачатимуть використання методів аналізу, які найчастіше застосовують лабораторії.

Одним із них є метод тонкошарової хроматографії (ТШХ), що є хроматографічним методом розділення, в якому як нерухома фаза використовується стандартизований тонкий шар сорбенту, зафіксований на пластині зі скла, металу або пластмаси [7, 8, 9]. ТШХ — експресний метод, що є однією з переваг даного методу при використанні його для ідентифікації, кількісного визначення речовин та при випробуванні на супровідні домішки під час контролю якості лікарських засобів. Крім того, ТШХ рекомендовано ВОЗ використовувати для швидкого виявлення фальсифікованих лікарських засобів, у т. ч. за допомогою значень  $R_f$  у різних системах рухомих фаз [10].

Випробування «Супровідні домішки» характеризує вміст домішок у випробовуваному зразку. Це випробування дає можливість контролювати технологічні домішки (напівпродукти та побічні продукти), продукти розкладання, а також в окремих випадках сторонні домішки. У межах цього випробування, як правило, не контролюють неорганічні домішки та залишкові кількості летких органічних розчинників у субстанціях [7, 8, 9].

У зв'язку з цим, тест «Супровідні домішки методом тонкошарової хроматографії» є важливим тестом під час контролю якості готових лікарських засобів.

#### **ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Метою даного дослідження було організувати в рамках 6 раунду програми професійного тестування (ППТ-6) перевірку компетенції лабораторій-учасниць щодо визначення вмісту супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку (ТЗ) декспантенолу методом ТШХ.

Координатором шостого раунду ППТ-6 був відділ ДФУ ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» за участю Асоціації фармацевтичних виробників України та Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Лабораторії-учасниці проводили дослідження згідно з протоколом, розробленим організаторами ППТ-6 на основі наданої методики; результати та проміжні дані заносили до наданих форм звітів.

Згідно з результатами атестації приписне значення вмісту домішки 3-амінопропанолу у ТЗ декспантенолу становило 0,2–0,5 %.

Запропонована учасникам методика з багаторівневою регламентацією вмісту домішки методом ТШХ була розроблена на основі випробування «3-Амінопропанол» монографії «Декспантенол» Європейської фармакопеї (ЄФ) [11].

Перед учасниками тестування були поставлені завдання провести візуальну та числову оцінку вмісту домішки.

Візуальну оцінку проводили порівнянням інтенсивності забарвлення плям.

Числову оцінку вмісту домішки здійснювали з урахуванням концентрацій розчинів, що хроматографувалися, у такій редакції:

- не більше «...» %  
або
- від «...» % до «...» %  
або
- більше «...» %.

Результати учасників вважали задовільними, якщо обидві форми представлення результатів (візуальна оцінка та відповідний розрахований приблизний кількісний вміст домішки) відповідали приписному інтервалу значень.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Організаторами були отримані звіти з результатами визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу методом ТШХ від 40 лабораторій-учасниць, серед яких: 19 лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств, 13 лабораторій територіальних державних інспекцій, 8 лабораторій інших організацій, що здійснюють контроль якості лікарських засобів.

Для дотримання конфіденційності інформації кожній лабораторії було присвоєно індивідуальний код.

Отримані результати всіх лабораторій-учасниць наведено в таблиці 1.

Задовільні результати визначення вмісту домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу тільки при візуальній оцінці отримали 30 (75,0%) лабораторій, а 10 (25,0%) лабораторій отримали незадовільні результати.

Задовільні результати визначення вмісту домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу отримали 21 (52,5%) лабораторії. Ці лабораторії отримали задовільний результат візуальної оцінки та правильно розрахували приблизний кількісний вміст домішки.

Дві з цих лабораторій під кодами 32 та 36 некоректно представили кінцевий числовий результат (0,45% — 0,5% та 0,35%, відповідно): вміст домішок указано із точністю до сотих, однак дана методика не дозволяє оцінити результати з такою точністю.

Дві лабораторії під кодами 9 та 44 отримали правильний результат при візуальній оцінці, але неправильно подали кінцевий числовий результат.

Сім лабораторій під кодами 22, 25, 34, 37, 40, 41 та 4 отримали правильний результат при ві-

зуальній оцінці, але припустилися помилок під час перерахунку числового результату.

Дві лабораторії під кодами 11 та 13 отримали неправильний результат при візуальній оцінці, але коректно його представили у числовому вигляді.

П'ять лабораторій під кодами 8, 18, 29, 33 та 42 отримали неправильний результат при візуальній оцінці і некоректно представили кінцевий числовий результат.

Три лабораторії під кодами 4, 5 та 30 отримали неправильний результат і при візуальній оцінці, і припустилися помилки під час перерахунку числового результату.

Узагальнені результати ТШХ-визначення, отримані різними групами учасників ППТ-6, наведено в таблиці 2.

За даними, наведеними в таблиці 2, загальна кількість незадовільних результатів була високою (від 37,5 до 52,6% для різних груп лабораторій), при цьому відносна кількість незадовільних результатів, отриманих лабораторіями фармацевтичних підприємств, була вищою по-

Таблиця 1

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШКИ 3-АМІНОПРОПАНОЛУ  
В ТЗ ДЕКСПАНТЕНОЛУ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИЦЬ ППТ-6  
(СІРИМ КОЛЬОРОМ ПОЗНАЧЕНО НЕЗАДОВІЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ)**

№ п/п	Код лабораторії	Результат, %	
		Візуальний	Числовий
1	1	0,2-0,5	0,2-0,5
2	2	0,2-0,5	0,2-0,5
3	3	0,2-0,5	0,2-0,5
4	6	0,2-0,5	0,2-0,5
5	7	0,2-0,5	0,2-0,5
6	10	0,2-0,5	0,2-0,5
7	12	0,2-0,5	0,2-0,5
8	15	0,2-0,5	0,2-0,5
9	16	0,2-0,5	0,2-0,5
10	17	0,2-0,5	0,2-0,5
11	19	0,2-0,5	0,2-0,5
12	20	0,2-0,5	0,2-0,5
13	21	0,2-0,5	0,2-0,5
14	23	0,2-0,5	0,2-0,5
15	24	0,2-0,5	0,2-0,5
16	27	0,2-0,5	0,2-0,5
17	28	0,2-0,5	0,2-0,5
18	31	0,2-0,5	0,2-0,5
19	38	0,2-0,5	0,2-0,5
20	32	0,2-0,5	0,45-0,5

№ п/п	Код лабораторії	Результат, %	
		Візуальний	Числовий
21	36	0,2-0,5	0,35
22	9	0,2-0,5	≤ 0,5
23	44	0,2-0,5	≤ 0,5
24	40	0,2-0,5	0,5-1,25
25	25	0,2-0,5	0,01-0,025
26	37	0,2-0,5	0,01-0,025
27	41	0,2-0,5	> 0,01
28	22	0,2-0,5	> 0,01
29	34	0,2-0,5	0,9
30	43	0,2-0,5	0,01-0,025
31	11	0,1-0,2	0,1-0,2
32	13	0,1-0,2	0,1-0,2
33	8	0,1-0,2	0,2
34	18	0,1-0,2	0,2
35	29	0,1-0,2	≤ 0,2
36	33	0,1-0,2	≤ 0,2
37	4	0,1-0,2	≤ 1
38	5	≤ 0,1	≤ 0,25
39	30	< 0,1	< 0,005
40	42	> 0,5	≤ 0,5

рівняно з результатами лабораторій ТДІ та уповноважених лабораторій.

Форми звітів для учасників були розроблені таким чином, щоб дослідити коректність виконання учасниками вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [7, 8, 9] та звичайної аналітичної практики при проведенні випробувань методом ТШХ:

1. Перевірка розділюючої здатності ТШХ-пластинки на відповідність вимогам ДФУ.
2. Перевірка відтворюваності значень  $R_f$  у межах однієї пластинки згідно з рекомендаціями ДФУ.
3. Активування ТШХ-пластинки.
4. Насичення хроматографічної камери.
5. Діаметр плями при нанесенні проб.

Уміння провести розрахунки кількості речовин, що наносять на хроматограму, є показником рівня компетентності співробітників лабораторії, свідченням «осмисленості» виконуваної процедури і, відповідно, є особливо важливим для лабораторій, що розробляють методики випробувань.

За даними, наведеними в таблицях 1 та 2, 25,0% учасників припустилися помилки під час перерахунку числового результату. Вміст домішок у зразку, що досліджується, регламентується відносно вмісту діючої речовини. Нижче наведено алгоритм перерахунку концентрацій домішки (у відсотках відносно вмісту діючої речовини) у відповідних розчинах порівняння.

- Концентрація діючої речовини у випробовуваному розчині складала:  $250 \text{ мг}/5 \text{ мл} = 50 \text{ мг}/\text{мл}$ . Приймаємо це значення за 100%, тоді:
- Концентрація домішки в розчині порівняння (а) буде складати  $25 \text{ мг}/25 \text{ мл} = 1 \text{ мг}/\text{мл}$ , що відповідає  $1 \text{ мг}/\text{мл} \times 100\%/50 \text{ мг}/\text{мл} = 2\%$  від концентрації діючої речовини у випробовуваному розчині.

Аналогічно:

- Розчин порівняння (b):  $1 \text{ мг}/\text{мл} \times (2,5 \text{ мл}/10 \text{ мл}) = 0,25 \text{ мг}/\text{мл}$ , що відповідає  $0,25 \text{ мг}/\text{мл} \times 100\%/50 \text{ мг}/\text{мл} = 0,5\%$ .
- Розчин порівняння (c):  $1 \text{ мг}/\text{мл} \times (1 \text{ мл}/10 \text{ мл}) = 0,1 \text{ мг}/\text{мл}$ , що відповідає  $0,1 \text{ мг}/\text{мл} \times 100\%/50 \text{ мг}/\text{мл} = 0,2\%$ .
- Розчин порівняння (d):  $1 \text{ мг}/\text{мл} \times (0,5 \text{ мл}/10 \text{ мл}) = 0,05 \text{ мг}/\text{мл}$ , що відповідає  $0,05 \text{ мг}/\text{мл} \times 100\%/50 \text{ мг}/\text{мл} = 0,1\%$ .

22,5% учасників некоректно навели числовий результат ТШХ-визначення.

Визначення вмісту домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу з використанням ТШХ є напівкількісним визначенням.

Нанесення декількох розведень розчину стандарту дозволяє більш точно визначити приблизний вміст домішки в зразку в певному інтервалі значень (0,2–0,5% або 0,1–0,2%), але точність такого методу оцінки не дозволяє встановити точне значення ( $\approx 0,2\%$  або  $\approx 0,1\%$ ). Проте цього і не вимагається. При необхідності точного визначення вмісту домішок застосовують, наприклад, метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Тому результати 0,35; 0,2; 0,2, надані відповідно лабораторіями під кодами 36, 8, 18, є некоректними. Результат «0,45–0,5%», наведений лабораторією під кодом 32, є також некоректним, оскільки розчин порівняння (0,45%) не хроматографувався.

Лабораторії під кодами 9, 29, 33, 42 та 44 також неправильно інтерпретували візуально отримані результати (табл. 3).

Якщо, наприклад, пляма домішки на хроматограмі випробовуваного розчину за інтенсивністю перевищувала пляму на хроматограмі розчину порівняння (d), але не перевищувала пляму на хроматограмі розчину порівняння (c), то необхідно було вказати і нижню межу інтервалу (0,1–0,2%).

Таблиця 2

**ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТШХ-ВИЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРІЙ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКЦІЙ (ТДІ), ЛАБОРАТОРІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ ТА УПОВНОВАЖЕНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В РАМКАХ ППТ-6**

	Лабораторії ТДІ	Лабораторії підприємств	Уповноважені лабораторії
Загалом	13	19	8
Задовільні результати	7 (53,8%)	9 (47,4%)	5 (62,5%)
Незадовільні результати	6 (46,2%)	10 (52,6%)	3 (37,5%)
Неправильно проведене співставлення візуального і числового результату	4 (30,8%)	12 (63,2%)	3 (37,5%)

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИЦЬ ПРИ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ  
ВІЗУАЛЬНИХ ТА ЧИСЛОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Код лабораторії	9	29	33	42	44
Візуальний результат	0,2 – 0,5%	0,1 – 0,2%	0,1 – 0,2%	більше 0,5%	0,2 – 0,5%
Числовий результат	≤ 0,5%	≤ 0,2%	≤ 0,2%	≤ 0,5%	≤ 0,5%

При перевірці розділяючої здатності ТШХ-пластинок аналіз отриманих звітів показав, що 10 (25,0%) лабораторій під кодами 4, 5, 9, 10, 11, 13, 16, 30, 32 та 33 належним чином не перевіряли розділяючу здатність пластинок. Ще у двох лабораторіях (під кодами 3 та 19) розділяюча здатність пластинок, що використовувались для ТШХ-досліджень, не відповідала вимогам ДФУ [8, 11]. При невиконанні цих вимог результати аналізу вважаються недостовірними.

Відомості про задовільні результати випробування трьох барвників за відсутності четвертого є недостатніми для висновку щодо належної розділяючої здатності пластинки (це стосувалося лабораторій під кодами 4, 9 та 16).

Лабораторія під кодом 9 зазначила про відповідність ТШХ-пластинки вимогам ДФУ [7, 8, 9], тоді як наведені значення  $R_f$  барвників метилового оранжевого, метилового червоного та бромкрезолового зеленого (0,57, 0,63, 0,53 відповідно) не відповідали наведеним у ДФУ [7, 8, 9, 12] інтервалам значень (0,10–0,25; 0,35–0,55 та не більше 0,15 відповідно).

Значення  $R_f$  необхідно визначати з точністю до сотих [8, 13].

Згідно з отриманими звітами придатність хроматографічної системи задовольняла зазначеним у методиці вимогам у всіх лабораторій-учасниць, крім лабораторії під кодом 11. Проте, аналізуючи отримані первинні дані, можна зробити висновок, що ця лабораторія неправильно їх інтерпретувала.

Лабораторія під кодом 30 не отримала жодної плями на хроматограмі випробовуваного розчину, тоді як на хроматограмах розчинів порівняння плями спостерігались. Це могло бути пов'язано з помилкою при приготуванні випробовуваного розчину, помилкою при його нанесенні, неналежним встановленням пластинки до хроматографічної камери тощо. При цьому лабораторія вказала кінцевий результат вмісту домішки «менше 0,005%», що є некоректним. Якщо хроматографічна система не задовольняє умовам придатності, отримана при цьому хроматограма оцінці не підлягає.

Усі лабораторії-учасниці перед використанням активували пластинку нагріванням у термостаті при температурі від 100 °С до 105 °С. Згідно з рекомендаціями ДФУ [7, 8, 9] активацію достатньо проводити протягом 1 год., тоді як 12 лабораторій проводили нагрівання протягом 75–150 хв., що є зайвим. Лабораторії під кодами 28, 37, та 44 активували пластинки менше 60 хв., що може бути недостатнім для належної активації.

Згідно з вимогами ЄФ [9] діаметр плями, яка наноситься, для звичайної ТШХ-пластинки (що не є високоефективною) повинен становити 2–6 мм (в деяких джерелах 2–4 мм [14]). Це пов'язано з тим, що при більшому розмірі плями в процесі хроматографування під дією фізичних сил відбувається погіршення форми плями, а також можливе перекривання меж розділених компонентів.

Число теоретичних тарілок у ТШХ визначається за допомогою рівняння:

$$n = 16 \cdot \left( \frac{R_f}{\Delta R_f} \right)^2 \text{ звідки, } \Delta R_f = \frac{4 \cdot R_f}{\sqrt{n}},$$

де  $\Delta R_f$  — діаметр хроматографічної плями у величинах  $R_f$ .

Із цього рівняння видно, що діаметр хроматографічної плями прямо пропорційний значенню  $R_f$ , при збільшенні  $R_f$  вдвічі ширина плями теоретично збільшується також вдвічі.

Дане рівняння дійсне, якщо діаметр плями, яку наносять, незначущий порівняно з діаметром плями після хроматографування. Інакше ефективність хроматографування та розділення зменшується. Так, для ТШХ із характерним числом теоретичних тарілок  $n = 500$ , при довжині просування 100 мм та діаметрі плями 2 мм, його можна вважати умовно незначущим тільки при  $R_f > 0,5$ . В інших випадках ефективність хроматографування (та розділення) значно погіршуються порівняно з тими, що могли б бути отриманими при коректному нанесенні плями.

Отже, діаметр плями, яка наноситься, відіграє дуже важливу роль і може спричинити

невиконання тесту «Придатність хроматографічної системи» та отримання неправильних результатів.

У лабораторій під кодами 11 та 30 діаметр плям, нанесених на пластинку, становив 10 мм та 8 мм відповідно, що не відповідає зазначеним вище рекомендаціям. Слід зауважити, що обидві ці лабораторії отримали незадовільні результати ТШХ-дослідження.

Нанесення на пластини проб не повинно супроводжуватись порушенням сорбенту (це сильно впливає на якість розділення). Зменшити розмір плями, яка наноситься, можна за допомогою підсушування феном, але тільки в тому випадку, коли існує повна гарантія, що речовини, які наносяться, не будуть розкладатися під дією потоку повітря.

Отже, основними помилками лабораторій-учасниць ППТ-6, які призвели до отримання невідповідних результатів ТШХ-дослідження, були такі:

- Відхилення при проведенні дослідження від методики та вимог загальної статті ДФУ.
- Невідповідність ТШХ-пластинки вимогам ДФУ щодо розділяючої здатності, гасіння флуоресценції (для пластинок із УФ-індикатором) та відтворюваності значень  $R_f$  у межах однієї пластинки.
- Використання реактивів, що не відповідали зазначеним у методиці, а також вимогам ДФУ.
- Помилки на стадії пробопідготовки.
- Під час проведення дослідження відбулися непередбачені в методиці зміни складу або концентрації розчинів (унаслідок впливу температури, негерметичності, невірності важення тощо).
- Аналіз проводився аналітиком невідповідної кваліфікації.
- При проведенні дослідження не вдалося уникнути факторів, які можуть негативно вплинути на процес хроматографування (діаметр плям, що наносять, чітке співвідношення компонентів рухомої фази, насичення камери тощо).
- Недосконала техніка проявлення пластинок.
- Невідповідність умов придатності хроматографічної системи.
- Помилки в розрахунках та оформленні результатів.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. У визначенні супровідної домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу методом

ТШХ в ППТ-6 взяли участь 40 лабораторій-учасниць, у т. ч. 13 лабораторій територіальних державних інспекцій, 8 уповноважених лабораторій та 19 лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств.

2. У цілому задовільні результати отримали в 21 лабораторії (52,5 % від загальної кількості учасників). Результати 19 (47,5 %) лабораторій були незадовільними.
3. Результати ТШХ-визначення в ППТ-6 з урахуванням зауважень до лабораторій, які одержали «задовільні» результати, ставлять під сумнів можливість більшості лабораторій із контролю якості лікарських засобів належним чином проводити аналіз та розробляти методики з використанням цього методу.
4. Необхідним є підвищення кваліфікації співробітників лабораторій аналізу якості лікарських засобів України щодо виконання вимог ДФУ до проведення досліджень із використанням методу ТШХ, врахування факторів, що впливають на процес хроматографування; вміння проводити числову оцінку вмісту домішок у досліджуваному зразку з урахуванням концентрації відповідних речовин порівняння при ТШХ-визначеннях.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (ISO/IEC 17025:2006 IDT): ДСТУ ISO/IEC 17025:2006. — [Чинний від 2007-07-01]. — Київ: Держспоживстандарт України, 2007. — 40 с. — (Національний стандарт України).
2. Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories. WHO TRS 957, 2010, Annex 1. — P. 81-129.
3. Леонтьев Д. А. Метрологический контроль качества результатов измерений / Д. А. Леонтьев, А. И. Гризодуб // Фармаком. — 2007. — № 2. — С. 16-25.
4. Сур С. В. Створення системи професійного тестування лабораторій в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України / С. В. Сур, Н. М. Архіпова, Н. М. Зволінська // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. статей ЗДМУ. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2003. — Вип. X. — С. 102-105. ISBN 966-7495-13-2.
5. Сур С. В. Результати третього раунда програми професійного тестування лабораторій «Фарма-Тест» в системі

- Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины / С. В. Сур, Н. Н. Архипова, Н. Н. Зволинская // Вісник фармакології і фармації. — 2003. — № 7–8. — С. 45–57.
6. Результати перших раундів програми професійного тестування лабораторій в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України / С. В. Сур, Д. А. Леонтєв, Н. М. Архіпова, Н. М. Зволинська // Міжнародний Медико-фармацевтичний Конгрес «Ліки та життя»: Тези доп. — Київ, 2004. — С. 53.
  7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с., ISBN 966–95824–1-5.
  8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с., ISBN 966–95824–3-1.
  9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с., ISBN 966–96478–1-9.
  10. Rapid Examination Methods against Counterfeit and Substandard Drugs. Ministry of Health and Welfare of Japan, JICWELS, 2000.
  11. European Pharmacopoeia 3rd edition // Strasbourg: Council of Europe. — 1997. — 1799 p.
  12. Зволинська Н. М. Розділяюча здатність готових пластинок для тонкошарової хроматографії: відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / Н. М. Зволинська, Т. В. Герасимчук, О. Г. Макаренко та ін. // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 2. — С. 72–84.
  13. Сур С. В. Оценка воспроизводимости величин Rf в различных лабораториях / С. В. Сур, С. О. Чикалова, Н. Н. Зволинская, А. И. Гризодуб // Фармаком. — 2006. — № 1/2. — С. 58–67.
  14. Jork H., Wimmer H. Quantitative Auswertung von Dunnschicht-Chromatogrammen. / H. Jork, H. Wimmer // Darmstadt: GIT-Verlag. — 1982. — 119 p.

**УДК 543.544.743:615.11:615.07**

**С. В. Сур, А. И. Гризодуб, С. Н. Губарь, Д. А. Леонтьев,  
Н. Н. Зволинская, С. О. Чикалова, Н. В. Денисенко**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПРИМЕСИ 3-АМИНОПРОПАНОЛА  
В ТЕСТОВОМ ОБРАЗЦЕ ДЕКСПАНТЕНОЛА МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ  
ХРОМАТОГРАФИИ В РАМКАХ ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ  
ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

При проведении 6-го раунда программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств в Украине (ППТ-6) был оценен уровень компетенции как отдельных лабораторий, так и всей системы лабораторий в целом, при определении сопутствующей примеси 3-аминопропанола в тестовом образце декспантенола методом тонкослойной хроматографии.

Результаты 21 (52,5 %) лабораторий-участниц были признаны удовлетворительными, 19 (47,5 %) лабораторий — неудовлетворительными.

Определение основных источников ошибок при визуальной и числовой оценке содержания примеси 3-аминопропанола в тестовом образце декспантенола методом тонкослойной хроматографии дает возможность провести соответствующие корректирующие действия для обеспечения качества работ, которые выполняются лабораториями, и выполнения требований надлежащей профессиональной практики.

**Ключевые слова:** контроль качества, лекарственные средства, программы профессионального тестирования лабораторий, сопутствующие примеси, тестовый образец, декспантенол, метод тонкослойной хроматографии

**UDC 543.544.743:615.11:615.07**

**S. V. Sur, A. I. Grizodub, S. M. Gubar', D. A. Leontiev, N. M. Zvolinska, N. V. Denisenko, S. O. Chikalova**

**RESULTS OF THE DEFINITION RELATED SUBSTANCE OF 3-AMINOPROPRANOL IN THE TEST  
SAMPLE OF DEXPANTHENOL BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE SIXTH ROUND  
OF PROGRAMS OF PROFESSIONAL TESTS DRUG QUALITY CONTROL LABORATORIES**

At the realization of the sixth round of professional programm test laboratories for drug quality control (PPT-6) in Ukraine was estimated the level of competence as separate laboratories as the whole system of laboratories at the definition related substance of 3-aminopropanol in the test sample of dexpanthenol by thin-layer chromatography.

Results of 21 (52,5 %) laboratories-participants were satisfactory, results of 19 (47,5 %) -participants were unsatisfactory.

The estimation of the main sources of mistakes at a visual and numerical assessment of a content of an impurity 3-aminopropanol in the test sample of dexpanthenol by thin-layer chromatography gave an opportunity to conduct appropriate correcting actions for the ensuring of the quality of conducted by laboratories works and supporting of the requirements of good professional practice.

**Key words:** a quality control, drugs, the professional programm of tests laboratories, related substances, a test sample, dexpanthenol, thin-layer chromatography.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Каф. управління якістю

Тел.: 755-70-82

e mail: gubarsn@mail.ru

Надійшла до редакції:

18.11.2010 р.