

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕДУРИ ОЧИЩЕННЯ ЛАБОРАТОРНОГО ПОСУДУ В ДЕЗІНФЕКЦІЙНО-МИЙНОМУ АВТОМАТІ «MIELE G 7883»

Ключові слова: валідація, очищення лабораторного посуду, дезінфекційно-мийний автомат «Miele G 7883»

Однією з необхідних умов контролю якості лікарських засобів є належне очищення лабораторного посуду. Дедалі більша кількість аналітичних лабораторій відділів контролю якості та незалежних лабораторій для очищення лабораторного посуду використовують автоматичні спеціалізовані машини. На відміну від ручного миття ці засоби мають певні переваги, такі як постійна відтворюваність процесу, менша залежність від «людського» фактору та ін. Нормативна документація вимагає доведення валідації відмивання [1].

Таким чином, метою даного дослідження була валідація процедури очищення лабораторного посуду в дезінфекційно-мийному автоматі (ДМА) «G 7883» виробництва «Miele».

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження була фізико-хімічна лабораторія ТОВ «АСТРАФАРМ», яка використовує ДМА у своїй роботі.

В якості мийного засобу використовують реагент neodisher® LaboClean PLM.

Аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні «Precisa XT 220A», № W55613; Спектрофотометр «Scinco», № SD 1000-00-07040024.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з допущення, що найгірше очищення лабораторного посуду може бути проведене після розчинів речовин, що погано розчинні у воді, були визначені речовини – активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – які використовують у виробництві ТОВ "АСТРАФАРМ" та відносять до категорії практично нерозчинних у воді. Вказані дані наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Перелік практично нерозчинних у воді АФІ, лікарські засоби, що їх містять, та метод їх кількісного визначення

АФІ	Препарат	Метод	Примітка*
Азитроміцин	АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 250 мг та 500 мг	Реакція+СФ	–
Фолієва кислота	АДВОКАРД®, таблетки	ВЕРХ	–
Вінпоцетин	ВІНПОЦЕТИН-АСТРАФАРМ, таблетки по 5 мг	СФ	0,02 мг/мл, 0,1 М НСІ
Індапамід	ІНДАПАМІД – АСТРАФАРМ, таблетки, вкриті оболонкою, по 2,5 мг	СФ	0,01 мг/мл, 96 % етанол
Лоратадин	ЛОРАТАДИН, таблетки по 10 мг	СФ	0,01 мг/мл, 96 % етанол
Німесулід	НІМЕСУЛІД-АСТРАФАРМ, таблетки по 100 мг	СФ	0,016 мг/мл, 96 % етанол

*Концентрація АФІ в розчині та розчинник

Виходячи з даних, які наведено в табл. 1, для проведення валідації був вибраний лоратадин завдяки найвищій чутливості та використання етанолу 96 % в якості розчинника. Нормування вмісту залишкових кількостей лоратадину на поверхні лабо-

ракторного посуду за загальноприйнятими вимогами встановили на рівні не більше ніж 0,1 % від вихідної кількості.

Методика валідації процедури очищення

Готують ДМА відповідно до СОП.

В табл. 2 наведено програму очищення скляного лабораторного посуду.

Т а б л и ц я 2

Програма очищення скляного лабораторного посуду в ДМА

Попереднє миття	Основне миття	Полоскання	Полоскання	Кінцеве полоскання
Холодна вода	Гаряча вода DOS 1 80°C 3 хв	Вода очищена DOS 3	Гаряча вода дистильована вода	Дистильована вода 75°C 1 хв

де: DOS – дозування сухого мийного засобу.

Готують розчин лоратадину з концентрацією близько 25 мг/мл в етанолі 96 %. По 10 мл отриманого розчину поміщають в 9 мірних колб місткістю 25 мл. Колби поміщають на водяну баню та випаровують розчини, використовуючи вакуум. По 3 отримані тестові колби із забрудненою поверхнею в 3 завантаження розміщують у ДМА та вмикають програму очищення.

Випробувані розчини. Після закінчення процедури очищення тестові колби охолоджують та доводять об'єм розчинів етанолом 96 % до позначки та перемішують.

Стандартний розчин: 0,01 мг/мл лоратадину в етанолі 96 %.

Процедура. Реєструють спектри поглинання випробуваних та стандартного розчинів у кюветі з товщиною шару 10 мм та вимірюють оптичну густину за довжини хвилі 248 нм. На підставі отриманих даних розраховують наявну залишкову кількість лоратадину на поверхні лабораторного посуду у відсотках до введеної кількості, яка не має перевищувати 0,1 %.

Отримані результати, що наведено в табл. 3, свідчать про якість очищення лабораторного посуду.

Т а б л и ц я 3

Результати визначення залишкових кількостей лоратадину в скляному лабораторному посуді

Тестова колба	Оптична густина, о.о.г.	Залишкова кількість лоратадину, %
1	0,195	0,007
2	0,280	0,009
3	0,245	0,008
4	0,275	0,009
5	0,215	0,007
6	0,305	0,010
7	0,145	0,005
8	0,185	0,006
9	0,225	0,008

Валідація кінцевої аналітичної процедури

Методику визначення, яку використовують для будь-яких досліджень, має бути валідовано.

Валідаційні критерії [2]. Невизначеність пробопідготовки, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолабораторна точність. Процедуру проведення валідації докладно викладено в літературних джерелах [3, 4].

Модельні розчини. Готують модельні розчини в етанолі 96 % з концентрацією лоратадину 60 – 140 % від 0,01 мг/мл.

Невизначеність пробопідготовки. Виходячи з методики приготування розчинів для проведення тесту «Кількісне визначення», невизначеність пробопідготовки становить $0,48 < \delta_{\Delta_s} = 1,024$. Повна прогнозована невизначеність методики становить $0,85 < \Delta_{\Delta_s} = 3,2$. Отримані данні свідчать про відсутність впливу пробопідготовки на результати визначення лоратадину.

Специфічність, правильність, збіжність. Спектри поглинання модельних розчинів та розчиннику наведені на рис. 1.

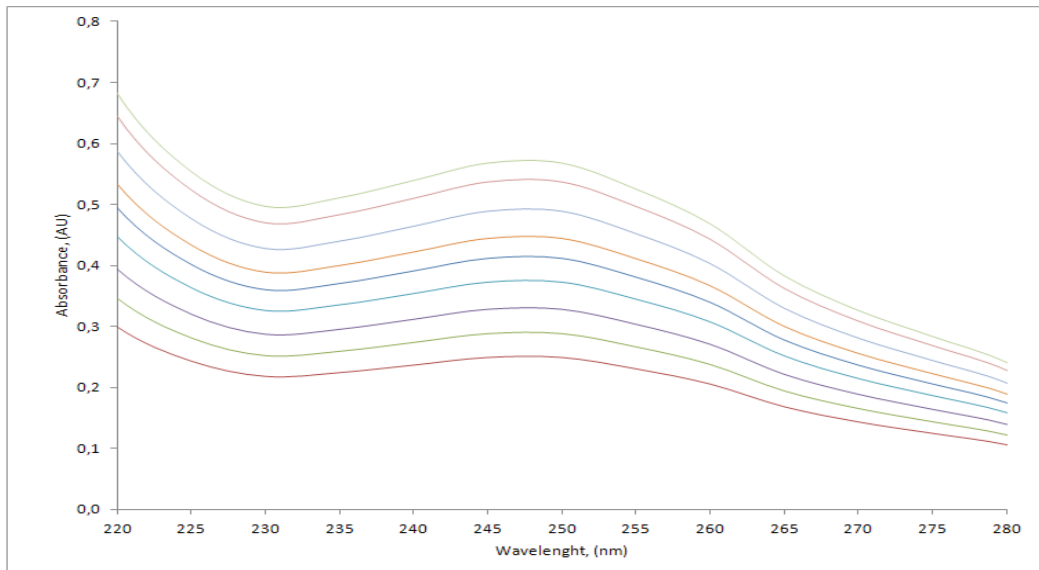


Рис. 1. Спектри поглинання модельних розчинів лоратадину

На спектрі розчинника відсутнє поглинання за довжиною хвилі 245 нм, що вказує на специфічність методики. В табл. 4 наведено визначення валідаційних критеріїв «правильність» та «збіжність», що відповідає критеріям ДФУ.

Т а б л и ц я 4

Валідаційні критерії «правильність» та «збіжність»

№ модельного розчину	Концентрація модельного розчину, мг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, X_i , %	Середнє значення оптичної густини	Оптична густина в нормалізованих координатах, Y_i , %	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	0,01		0,5767		
1	0,006	60,00	0,3489	60,50	100,83
2	0,007	70,00	0,4043	70,10	100,14
3	0,008	80,00	0,4602	79,80	99,75
4	0,009	90,00	0,5213	90,40	100,44
5	0,01	100,00	0,5767	100,00	100,00
6	0,011	110,00	0,6228	108,00	98,18
7	0,012	120,00	0,6863	119,00	99,17
8	0,013	130,00	0,7526	130,50	100,38
9	0,014	140,00	0,7959	138,00	98,57
			Середнє $Z =$	99,72	
			Стандартне відхилення $SD_z =$	0,90	
			Довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%; f) \times SD_z =$	1,67	$< \max \Delta_{\Delta_s} = 3,2$
Перевірка незначущості систематичної похибки					
			Систематична похибка $\delta[Z-100] =$	0,28	$< \max \delta = 1,024$ $< \max \Delta_{\Delta_s} = 3,2$

Лінійність. На підставі даних оптичної густини модельних розчинів була побудована калібрувальна пряма в нормалізованих координатах (рис. 2).

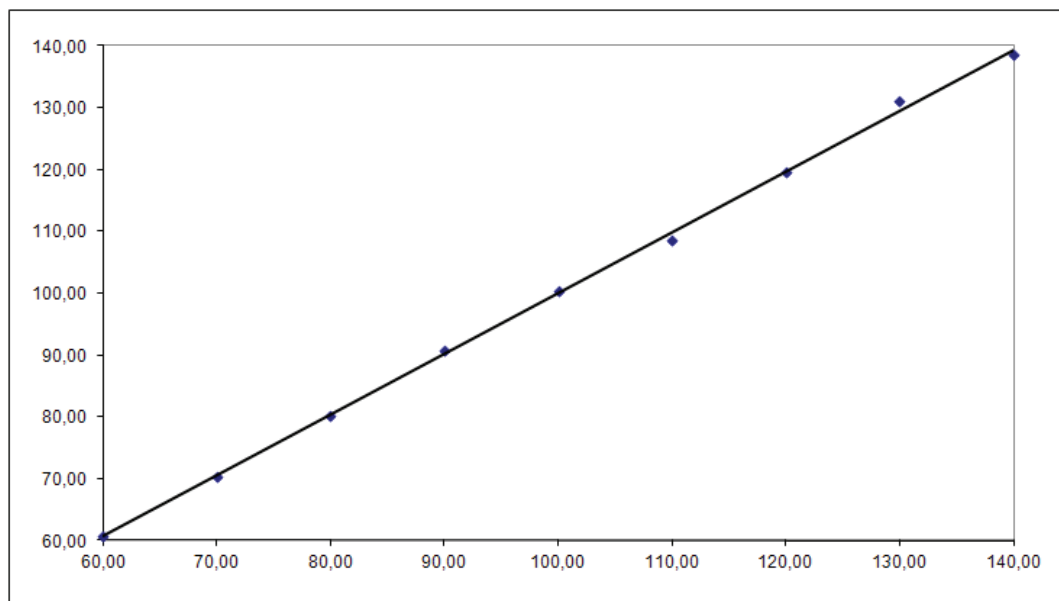


Рис. 2. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини модельних розчинів від концентрації в них лоратадину в нормалізованих координатах

В табл. 5 наведено визначення валідаційних критеріїв «лінійність», що відповідає критеріям ДФУ.

Т а б л и ц я 5

Валідаційні критерії «лінійність»

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
f	7	
t(0,95,f)	2,36	
b	0,98	
S _b	0,011	
a	1,72	<2,23
S _a	1,18	
RSD ₀	0,90	<=1,70
r(x)	0,99952	>0,99780238
Ліміт визначення	3,97	
Ліміт кількісного визначення	12,03	

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення лоратадину в зразках в 3 різні дні різними хіміками встановлено відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: критерій прийнятності $\Delta Z_{int ra} = 3,19 < \max \Delta_{As} = 3,20$.

Стабільність розчинів визначали протягом 60 хв. У визначений термін встановлено стабільність оптичної густини розчинів та їх придатність для проведення спектрофотометричного вимірювання: критерій прийнятності $0.9123 < \max \delta = 1.024$.

В и с н о в к и

1. Розроблено процедуру валідації очищення лабораторного посуду з викорис-

танням дезінфекційно-мийного автомату «G 7883» виробництва «Miele».

2. Проведено валідацію кінцевої аналітичної процедури – спектрофотометричного визначення залишкових кількостей лоратадину.

3. Отримані результати свідчать про якість очищення скляного лабораторного посуду, що дає змогу отримувати правильні результати в лабораторіях з контролю якості.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011».

2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – С. 58–67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2–4.

3. Гризодуб А.И. Валідація спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42–50.

4. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В. и др. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.

Надійшла до редакції 05.01.2012.

С. А. Шкляев

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ ОЧИСТКИ ЛАБОРАТОРНОЙ ПОСУДЫ В ДЕЗИНФЕКЦИОННО-МОЕЧНОМ АВТОМАТЕ «MIELE G 7883»

Ключевые слова: валидация, очистка лабораторной посуды, дезинфекционно-моечный автомат «Miele G 7883»

Разработана процедура валидации очистки стеклянной лабораторной посуды с использованием дезинфекционно-моечного автомата «G 7883» производства «Miele». Показано, что использование программы для очистки стеклянной посуды и моющего средства, рекомендованные фирмой-изготовителем, позволяют проводить качественную очистку посуды. Проведена валидация конечной аналитической процедуры определения лоратадина методом спектрофотометрии.

S. A. Shklyayev

VALIDATION PROCEDURE FOR CLEANING OF GLASSLABWARE BY DISINFECTION-WASHING MACHINE «MIELE G 7883»

Key words: validation, labware cleaning, disinfection-washing machine «Miele G 7883»

The procedure of cleaning validation using laboratory glassware disinfection-washing machine «G 7883» production «Miele» was developed. It is shown that using of the program for cleaning glassware and detergent recommended by the manufacturer allow to obtain high-quality cleaning results. The validation of the final analytical procedures for determining loratadine by spectrophotometry was performed.