



УДК: 615.072:54.062:336.127

АНАЛИЗ ВАЛИДАЦИОННЫХ И ЭКОНОМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛИЯ ЙОДИДА

О.В. ШТРИМАЙТИС
А.А. ЗДОРИК
В.А. ГЕОРГИЯНЦ
Е.А. ДРОЗДОВА

*Национальный
фармацевтический
университет,
Харьков, Украина*

e-mail: oksafarm@ukr.net

В статье приведен расчет экономических характеристик для методик количественного определения калия йодида в 0,5 % растворе аптечного приготовления. Осуществлено сравнение валидационных и экономических характеристик, а именно: неопределенности анализа, правильности, точности, времени проведения и его общей сравнительной стоимости. Учитывая результаты исследований, обоснованными для применения в условиях аптеки являются методики аргентометрии, броматометрии, йодатометрии.

Ключевые слова: валидационные и экономические характеристики, экстенпоральные лекарственные средства, калия йодид, количественное определение.

Выбор методики количественного определения активных фармацевтических ингредиентов в экстенпоральных лекарственных средствах (ЭЛС) – достаточно трудоемкий процесс. Как правило, с задачами выбора методик контроля качества сталкиваются при составлении технологических инструкций производства и контроля качества ЭЛС и проектировании деятельности участка аналитической службы. Выбор методики наиболее легок, когда он осуществляется лишь по одному параметру (метрологические характеристики), а остальные не являются ограничивающими (условия проведения анализа, стоимость, оборудование и пр.). В остальных случаях выбор усложняется и сводится к поиску варианта, который позволяет удовлетворить оптимальное значение каждого из ограничивающих параметров: валидационные характеристики методики, материальные затраты (реактивы, материалы, комплектующие, оборудование), простота и время выполнения анализа, квалификационные требования к персоналу, затраты закупки реактивов, оплата труда. Существует метод последовательных приближений, при котором учитывают последствия того или иного отступления от оптимального значения каждого параметра. Методологии решения этой задачи посвящено немного работ и универсальный подход на сегодняшний день не выработан [1].

Существует множество разнообразных методов количественного анализа йодидов: масс-спектрометрия, спектрофотометрия, инверсионная вольтамперметрия, прямая потенциометрия, титрование с различными способами индикации точки эквивалентности и другие. Учитывая условия проведения анализа и материально-техническую базу производственных аптек, наиболее распространенными и доступными являются титриметрические методы анализа: аргентометрия, броматометрия, йодатометрия и меркуриметрия [2, 3].

Расчет затрат – необходимая часть экономической работы на предприятии, так как в его рамках для запланированной деятельности предприятия должны вскрываться экономические причины возникновения целевого результата и выявляться предпосылки для принятия управленческих решений [4]. В настоящее время формирование цен на ЭЛС осуществляется посредством различных методов ценообразования. Как показывает практика работы аптек, наиболее применимыми и достоверными являются методы, которые основаны на калькулировании затрат при изготовлении ЭЛС. Наиболее распространенный из указанных методов – метод ценообразования на основе издержек, исчисляемых на площадь предприятия. Второй метод – метод ценообразования – основан на расчете реальных издержек предприятия по статьям затрат [5]. В тоже время, стоимость внутриаптечного анализа практически не учитывается, и стандартизированных подходов к определению стоимости анализа в условиях аптеки нет.

В условиях современных рыночных отношений закупочные цены на реактивы у различных фирм-поставщиков постоянно изменяются, поэтому расчет точной стоимости методик при сравнении их характеристик нецелесообразен. Поэтому для решения задачи выбора методики важным является рассмотрение тех позиций, которые значительно отличаются и влияют на стоимость проведения анализа.

Целью данного исследования являлось обоснование выбора методики количественного определения калия йодида в 0,5 % растворе аптечного изготовления на основании валидационных и экономических характеристик.

Материалы и методы исследований. Объектами исследования являлись валидационные характеристики методик количественного определения калия йодида в 0,5% растворе



аптечного приготовления [2], а также данные каталогов фирм-поставщиков химических реактивов за июнь 2012 г. [6-9]. Изучение валидационных характеристик аналитических методик было проведено ранее, согласно с стандартизированной процедурой валидации методик количественного определения компонентов в ЭЛС [10]. Исследование затрат времени и средств на проведение анализа проводили с использованием экономико-статистических методов, систематизации данных, наблюдения и сбора фактов, логического анализа.

При определении затрат на проведение анализа в условиях аптеки рассчитывали стоимость приготовления реактивов и титрованных растворов, в которые включали средние цены химических субстанций, стоимость использования вспомогательного оборудования, размер оплаты труда провизора-аналитика исходя от времени, необходимого для проведения конкретных операций. В стоимость титрованных растворов закладывали затраты на установление титра и коэффициента поправки. Методики приготовления реактивов и титрованных растворов рассчитывали согласно статьям Государственной фармакопеи Украины [11] и ГФ XI [12, 13]. Стоимость использования лабораторной посуды для проведения анализа не учитывали, поскольку эта величина пропорционально увеличивает затраты для всех методик. Стоимость приготовления воды очищенной в условиях аптеки проводили с учетом технических характеристик аквадистиллятора Д-4.

Путем наблюдения за работой аналитиков в аптеках и лабораториях по контролю качества лекарственных средств определили время, необходимое для проведения соответственных аналитических операций. Стоимость 1 минуты работы рассчитали исходя от средней заработной платы провизора-аналитика высшей категории по состоянию на 1 декабря 2012 года [14].

Результаты исследования и их обсуждение. Одной из поставленных задач исследования было рассмотрение характеристик, которые отличают методики анализа в наибольшей степени. При наблюдении за временем проведения анализа для каждой из методик учитывали длительность операций: подготовительных работ (организация рабочего места аналитика, проведение предварительных расчетов, оформление лабораторного журнала и т.д.); аналитических операций (отмеривание количества реактивов, титрованных растворов, их разведения); мытья посуды. Расчет сравнительной стоимости анализа проводили с учетом заработной платы за время, потраченное на их проведение. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, время анализа и его стоимость для методов аргентометрии, броматометрии, йодатометрии и меркуриметрии отличаются. Так, для проведения титрования методами броматометрии и йодатометрии аналитику нужно потратить 44 минуты, методом аргентометрии – 54,5 мин., что на 10,5 минут больше. Время проведения анализа методом меркуриметрии составляет 29 мин., что свидетельствует о преимуществе данного метода. Стоимость анализа для перечисленных выше методик составила: аргентометрия – 2,60 \$, броматометрия – 1,88 \$, йодатометрия – 2,21 \$, меркуриметрия – 0,84 \$. Таким образом, метод меркуриметрии является не только самым экспрессным, но и сравнительно дешевым из исследуемых. Но следует помнить о токсичности солей ртути (II) нитрата и необходимости утилизации отходов отработанных солей ртути (II).

Сравнительная характеристика валидационных (неопределенность исследования, точность, правильность и линейность) и экономических параметров (время проведения анализа и стоимость методики) приведена в табл. 2. Результаты исследований показали, что параметры неопределенности анализа, точности и правильности методик аргентометрии, броматометрии и йодатометрии отличаются незначительно и соответствуют значениям критериев валидационных характеристик, что свидетельствует о возможности их применения для анализа. Следует отметить, что значения метрологических параметров метода меркуриметрии не соответствуют критериям валидационных характеристик, данная методика имеет большую неопределенность и погрешность результатов исследований. Это можно объяснить тем, что реакция в некоторой степени нестехиометрическая, и для получения более точных результатов необходимо контролировать условия титрования. Внесение корректировок в метод меркуриметрии с целью получения максимально точных данных требует от аналитика более серьезного подхода к анализу, и влечет за собой значительные затраты времени и химических реагентов.

Выводы. Проведен сравнительный анализ метрологических и экономических характеристик методик количественного определения калия йодида в 0,5% растворе аптечного приготовления. По результатам наблюдений за временем проведения анализа, экономических и валидационных характеристик методик установлены основные отличия. Исходя от всех исследуемых параметров, оптимальными для использования в условиях аптеки или лаборатории по контролю качества лекарственных средств являются методики аргентометрии, броматометрии и йодатометрии.



Таблица 1

Стоимость и время проведения количественного определения калия йодида

№ п/п	Метод	Реактивы и количество повторений, необходимые для анализа	Стоимость, грн.	Название и количество повторений операции	Время, мин.	Стоимость по времени, грн.	Стоимость анализа
1.	Аргентометрия	Вода очищенная – 3 мл × 3	0,0325	Подготовительные работы	5	10,30	20,75 грн. / 2,60 \$
		Эозинат натрия – 2 к. × 3	0,002312	Отмеривание раствора × 13	13		
		Уксусная кислота разв. – 3 к. × 3	0,0081	Разведение × 9	13,5		
		Бумага индикаторная × 3	1,08	Определение pH × 3	3		
		Раствор AgNO ₃ 0,01 М – 10 мл × 3 + 6 мл	9,324 Σ = 10,45	Титрование × 3 Мытье посуды	15 5 Σ = 54,5		
2.	Броматометрия	Кислота хлористоводородная разв. – 25 мл × 3	5,4 0,0104	Подготовительные работы	5	8,32	15,06 грн. / 1,88 \$
		Метилоранжевый – 2 к. × 3	1,332	Отмеривание раствора × 10	10		
		Раствор KBrO ₃ 0,0167 М – 10 мл × 3 + 6 мл	Σ = 6,74	Разведение × 6	9		
				Титрование × 3	15		
				Мытье посуды	5		
				Σ = 44			
3.	Йодатометрия	Кислота хлористоводородная – 5 мл × 3	1,08 6,84	Подготовительные работы	5	8,32	17,64 грн. / 2,21 \$
		Хлороформ – 5 мл × 3	1,404	Отмеривание раствора × 10	10		
		Раствор KIO ₃ 0,01 М – 10 мл × 3 + 6 мл	Σ = 9,32	Разведение × 6	9		
				Титрование × 3	15		
				Мытье посуды	5		
				Σ = 44			
4.	Меркуриметрия	Раствор Hg(NO ₃) ₂ 0,005 М – 10 мл × 3 + 6 мл	1,27 Σ = 1,27	Подготовительные работы	5	5,48	6,75 грн. / 0,84 \$
				Отмеривание раствора × 4	4		
				Титрование × 3	15		
				Мытье посуды	5		
				Σ = 29			

Таблица 2

Метрологические и экономические характеристики методик количественного определения калия йодида

Параметры оценки	Аргентометрия	Броматометрия	Йодатометрия	Меркуриметрия
1	2	3	4	5
Неопределенность исследования				
Δ _{As} , %	1,11	1,07	1,44	1,50
Точность и правильность				
Z, %	100,79	100,62	99,43	97,71
Δ _z , %	1,81	1,48	0,80	2,03
S _z , %	1,03	0,84	0,46	1,15
δ, %	0,79	0,62	0,57	2,29



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
$\delta_{RL_{80}}$, %	1,22	1,47	- 0,52	- 1,97
$\delta_{RL_{120}}$, %	0,09	- 0,08	- 0,61	- 2,57
Экономические характеристики				
Время анализа, мин.	54,5	44	44	29
Стоимость анализа, \$.	2,60	1,88	2,21	0,84

Литература

1. Шаевич, А. Б. Аналитическая служба как система. / Шаевич А. Б. – М.: Химия, 1981. – 264 с.
2. Визначення метрологічних характеристик методів кількісного визначення калію йодиду в ЕЛІЗ / О.В.Штримайтіс, О.А.Здорик, В.А. Георгіянци [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика Київ, 2012. – С. 568-573.
3. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
4. Расчет затрат в контроллинге [Электронный ресурс] / Журнал «Управление компанией». – Режим доступа: http://www.iteam.ru/publications/finances/section_50/article_1100/.
5. Дударенкова, М. Р. Разработка организационно – экономических подходов к аптечному изготовлению лекарственных препаратов на территориальном уровне (на примере Оренбургской области): Автореф. дис. канд. фарм. наук: 14.04.03. / Дударенкова Марина Рудольфовна; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». – Пермь, 2011. – 26 с.
6. Каталог продукции Научно-производственной фирмы «Синбиас». – Режим доступа: www.synbias.com/index.pl?page=catalog.
7. Прайс-лист фармацевтической фирмы «Ексімед». – Режим доступа: www.eximed.net.ua/price/
8. Прайс-лист ООО «Исток-Плюс». – Режим доступа: www.istok.com.ua
9. Прайс-лист компании «Эколаб». – Режим доступа: www.ecolab.kiev.ua
10. Евтифеева О.А. Титриметрический метод анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств: проблемы и подходы / О.А. Евтифеева, В.А. Георгіянци // Фармаком. – 2008. – № 2. – С. 65-77.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
12. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. Вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
13. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. Вып. 2 – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
14. Закон України «Про Державний бюджет на 2012 рік» від 22 грудня 2011р. № 4282-VI. – Режим доступа: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4282-17/ed20120522>.

ANALYSIS OF THE VALIDATION AND ECONOMIC CHARACTERISTICS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF POTASSIUM IODIDE

O.V. SHTRIMAITIS
A.A. ZDORYK
V.A. GEORGIYANTS
O.O. DROZDOVA

*National University of Pharmacy,
 Kharkov, Ukraine*

e-mail: oksafarm@ukr.net

Calculation of the economic characteristics of quantitative determination methods of potassium iodide in the compounding preparation 0.5% solution are given in the article. Comparison of validation and economic characteristics namely the uncertainty of the analysis, accuracy, time of the analysis, and overall comparative costs was carried out. Considering to the results of the research, the usage of argentometric, bromatometric, iodatometric methods in compounding pharmacy conditions is proved.

Key words: validation and economic characteristics, extemporaneous preparations, potassium iodide, assay method.