

УДК 615.072:615.12

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «АНАЛИЗ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕК

Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Подгурская В.В.

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск,
e-mail: irina0458@yandex.ru*

В статье представлен алгоритм создания стандартной операционной процедуры (СОП) по контролю качества воды для инъекций в условиях производственных аптек. Актуальность разработки СОПов определена внедрением международных отраслевых стандартов в фармацевтической отрасли. Разработанные стандарты должны содержать четкое, детальное, последовательное изложение конкретных действий, которые необходимо выполнить, чтобы достичь ожидаемого результата. Необходима разработка также шаблонов стандартных операционных процедур, на основе которых аптечные организации смогут создать собственные СОПы, учитывая особенности конкретной аптеки. С целью обеспечения единообразия системы документации аптечной организации предложена общая структура стандартной операционной процедуры по контролю качества воды для инъекций в условиях аптечных организаций, осуществляющих производство и контроль качества лекарственных препаратов. Приведены основные этапы СОП в соответствии с действующей нормативной документацией, регламентирующей контроль качества воды для инъекций в условиях производственных аптек, подробно описаны методики проведения испытаний, даны рекомендации по оформлению документа, разработана рабочая инструкция. Представленная стандартная операционная процедура может быть использована производственными аптеками как инструкция по контролю качества воды для инъекций, а также как шаблон для разработки собственных СОПов.

Ключевые слова: стандартная операционная процедура, вода для инъекций, фармакопейная статья, внутриаптечный контроль, производственная аптека

DEVELOPMENT OF A STANDARD OPERATIONAL PROCEDURE «ANALYSIS OF WATER FOR INJECTION» IN THE CONDITIONS OF PRODUCTION PHARMACIES

Savchenko I.A., Korneeva I.N., Luksha E.A., Podgurskaya V.V.

Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: irina0458@yandex.ru

The article presents the algorithm for creating a standard operating procedure (SOP) for monitoring the quality of water for injection in the conditions of production pharmacies. The relevance of developing SOPs is determined by the introduction of international industry standards in the pharmaceutical field. The developed standards should contain a clear, detailed, consistent presentation of specific actions that must be performed in order to achieve the expected result. It is also necessary to develop templates of standard operating procedures, on the basis of which pharmacy organizations will be able to create their own SOPs, taking into account the specifics of a particular pharmacy. In order to ensure the uniformity of the documentation system of the pharmacy organization, we proposed the general structure of the standard operating procedure for the quality of water for injection under the conditions of pharmacy organizations involved in the production and quality control of medicines. The main stages of the SOP are presented in accordance with the current regulatory documentation governing the quality control of water for injection under the conditions of industrial pharmacies, test procedures are described in detail, recommendations are given on the design of the document, and a working instruction has been developed. The presented standard operating procedure can be used by production pharmacies as instructions for controlling the quality of water for injection, as well as a template for developing your own SOPs.

Keywords: standard operating procedure, water for injection, pharmacopoeial monograph, intrahepatic control, production pharmacy

Одним из приоритетных направлений государственной политики в Российской Федерации являются вопросы совершенствования лекарственного обеспечения населения. В рамках выполнения поставленной государством задачи принят ряд документов, направленных на обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами. Одним из таких документов являются «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», (GMP – Good Manufacturing Practice), утвержденные решением Совета Евразий-

ской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 и введенными в действие на территории РФ с 6 мая 2017 г. Правила GMP устанавливают требования к промышленному производству различных лекарственных форм. Другим документом, направленным на совершенствование лекарственной помощи населению, является Приказ МЗ РФ № 647н от 31.08.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», определяющий переход аптек на стандарты GPP (Good Pharmacy Practice) [1, 2].

Правила надлежащих практик основаны не на функциональном, а на процессном подходе. В соответствии с этой концепцией, вся деятельность аптечных организаций рассматривается как набор процессов. Все процессы, происходящие как на промышленных предприятиях, так и в аптеках, должны быть подробно описаны в документах.

Одним из типов регламентирующих документов, требуемых надлежащей производственной и аптечной практиками, являются стандартные операционные процедуры (СОПы) – внутренние нормативные акты, содержащие требования к выполнению определенных операций. СОП можно рассматривать как инструкцию по проведению определенного процесса, в которой подробно представлены полномочия и ответственность каждого сотрудника, стандартизована каждая манипуляция, учтены все риски и меры предосторожности. В то же время стандартные операционные процедуры должны быть написаны в форме, предполагающей обязательность их выполнения.

Принятые в настоящее время Правила GPP не оправдывают в полной мере ожидания фармацевтических работников, занятых экстенпоральным изготовлением лекарственных препаратов в условиях аптек, так как содержат требования главным образом к аптечному ритейлу, практически не затрагивая внутриаптечную производственную деятельность. Требования к качеству лекарственных средств, изготовленных в аптеке, установлены соответствующими нормативными правовыми и методическими документами [3]. Провизор-аналитик в аптеке, выполняя контроль качества изготовленных лекарственных средств (ЛС), должен руководствоваться одновременно целым рядом нормативно-правовых документов, а методики проведения испытаний разрабатывать самостоятельно, руководствуясь действующей Государственной фармакопеей. Все это в значительной степени определяет необходимость создания СОП, являющейся четкой и подробной пошаговой инструкцией, отражающей все виды деятельности сотрудника аптеки, занятого контролем качества изготовленных ЛС.

В производственных аптеках контролю качества воды для инъекций уделяют особое внимание, так как она является основным растворителем при изготовлении большинства парентеральных лекарственных форм. В Государственной фармакопее XIV представлено три фармакопейные статьи, регламентирующие качество различных видов воды для фармацевтических целей.

Впервые введена статья на воду для гемодиализа. Фармакопейные статьи, регламентирующие контроль качества различных видов воды, отличаются показателями чистоты. Так, вода для инъекций должна быть апиrogenной, а также выдерживать все требования, предъявляемые к воде очищенной.

Цель работы: разработка стандартной операционной процедуры «Анализ воды для инъекций» в условиях производственных аптек.

Материалы и методы исследования

Стандартная операционная процедура «Анализ воды для инъекций» разработана на основе требований фармакопейной статьи ГФ РФ XIV издания 2.2.0019.18 «Вода для инъекций» и в соответствии с действующей нормативно-правовой документацией, регламентирующей деятельность аптек.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные разделы стандартной операционной процедуры по контролю качества воды для инъекций можно представить в виде рисунка.

Раздел 1. Общие положения

В первом разделе СОП необходимо указать общие положения документа: цель, область применения, ответственность сторон, дату введения и актуализации. Титульный лист может быть оформлен в виде таблицы. Необходимо дать расшифровку всем сокращениям, используемым в документе.

Цель стандартной операционной процедуры «Анализ воды для инъекций» определена как стандартизация контроля качества воды для инъекций в условиях производственной аптеки. Применять документ обязаны сотрудники аптеки, занятые внутриаптечным контролем качества. На них же возлагается ответственность по соблюдению всех требований этого документа.

Заключительным этапом первого раздела являются подготовительные мероприятия, которые можно разделить на несколько подразделов. Иерархия подразделов определяется тем, что согласно Правилам, утвержденным приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015, разделу VII, п.130 вода для инъекций ежедневно проверяется на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, солей аммония, восстанавливающих веществ, углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи XIV издания и ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций» [3].

В связи с чем необходимо составить список необходимых реактивов, посуды, приборов, необходимых для контроля качества

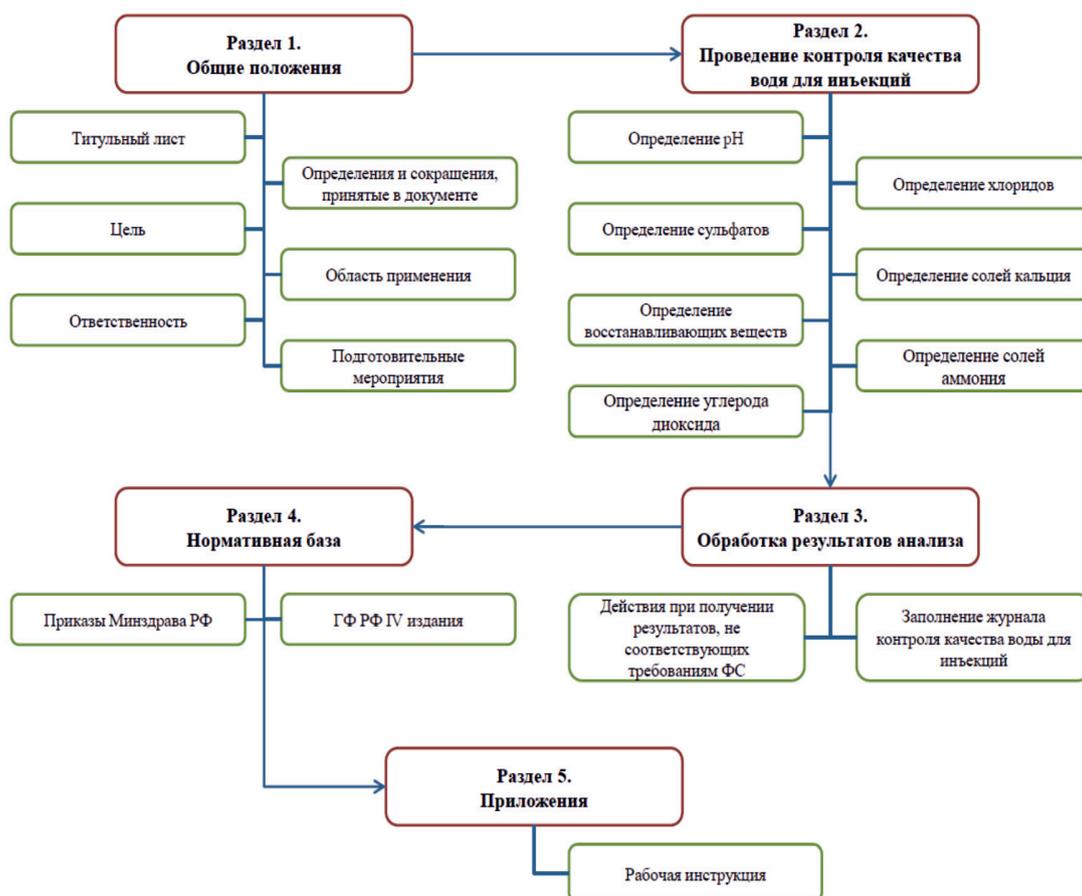
этих показателей. При выполнении контроля качества воды для инъекций в производственных аптеках необходимо провести подготовку приборов и оборудования: для определения рН используют иономеры или рН-метры, требования к которым указаны в ГФ XIV [4].

Перечень реактивов, используемых для контроля качества воды для инъекций, а также их количество соответствует перечню реактивов, используемых при анализе воды очищенной в условиях производственных аптек, так как большинство показателей качества совпадают [5].

Перечень лабораторной посуды, используемой при анализе воды для инъекций также аналогичен наименованиям и количеству посуды, необходимой для контроля качества воды очищенной. Но так как в аптеках, кроме хлоридов, сульфатов, солей кальция, контролируют и другие примеси, указанные в нормативной документации, то

необходимо список посуды дополнить необходимыми для анализа цилиндрами, бюретками и термостойкими колбами.

Отбор проб воды для инъекций осуществляют согласно требованиям действующей фармакопеи [6, 7]: 200 мл воды для инъекций, необходимой для анализа одной пробы, ежедневно из каждого баллона отбирает сотрудник аптеки, ответственный за контроль качества изготовленных лекарственных форм. Ежеквартально вода для инъекций должна направляться в аккредитованную в установленном порядке испытательную лабораторию (центр) для полного анализа в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи и иных, утвержденных в установленном порядке нормативных правовых актов. Отбор проб и их предоставление на анализ в сторонние лаборатории, а также получение результатов анализа осуществляет провизор-аналитик.



Основные разделы стандартной операционной процедуры «Анализ воды для инъекций» в условиях производственных аптек

*Раздел 2. Контроль качества воды
для инъекций*

В данном разделе должен быть пошагово описан порядок выполнения методики. Необходимо учитывать возможность применения данного документа для обучения новых сотрудников, поэтому вся информация этого раздела должна быть описана четко, детально и полно, по возможности исключая необходимость к обращению к дополнительным источникам информации.

*Методика определения pH
в воде для инъекций*

Определение проводят потенциометрически в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Подготовку приборов к работе и проведение измерений выполняют так же, как и для воды очищенной [8].

*Методика проведения испытания
на недопустимые примеси
в воде для инъекций [8]*

Хлориды, сульфаты и соли кальция – это недопустимые примеси. Процедура обнаружения недопустимых примесей ионов представлена в ОФС ГФ РФ XIV «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» в пункте 6 раздела «Общие замечания». Однако целесообразно в СОП прописать

пошаговые действия провизора-аналитика для осуществления данной манипуляции. Этот раздел СОП можно представить в виде табл. 1.

Восстанавливающие вещества и углерода диоксид – недопустимые специфические примеси, их обнаружение проводят по методикам, приведенным в ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций». В качестве шаблона СОП для этого раздела можно использовать табл. 2.

*Методика проведения испытания
на допустимые примеси в воде для инъекций*

Соли аммония – допустимая примесь в воде для инъекций. Определение этой примеси проводят, используя стандартный раствор аммония (1 ppm аммоний-иона), и руководствуясь методикой ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций». Целесообразно этот раздел СОП также представить в виде табл. 3.

*Раздел 3. Обработка результатов анализа
воды для инъекций*

Согласно требованиям приказа МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 г. в производственных аптеках ведется журнал регистрации результатов контроля качества воды очищенной, воды для инъекций. По результатам проведенных испытаний воды для инъекций провизор-аналитик заполняет этот журнал.

Таблица 1

Определение недопустимых примесей в воде для инъекций,
определяемых по унифицированным методикам

Методика определения	Химизм реакции	Заключение по содержанию примеси
Хлориды (Cl ⁻), Сульфаты (SO ₄ ²⁻), Кальций (Ca ²⁺)		

Примечание. Методики определения, уравнения химических реакций, а также заключения по содержанию примесей хлоридов, сульфатов и солей кальция представлены в работе [8].

Таблица 2

Определение недопустимых специфических примесей в воде для инъекций

Методика определения	Химизм реакции	Заклучение по содержанию примеси
Восстанавливающие вещества		
100 мл воды для инъекций доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16%, кипятят в течение 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться	$MnO_4^- + 8H^+ + 5e^- \rightarrow Mn^{2+} + 4H_2O$	вода для инъекций соответствует/ не соответствует требованиям по содержанию восстанавливающих веществ
Углерода диоксид		
При взбалтывании воды для инъекций с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч	$Ca(OH)_2 + CO_2 \rightarrow CaCO_3 \downarrow + H_2O$	вода для инъекций соответствует/ не соответствует требованиям по содержанию углерода диоксида [9]

Таблица 3

Определение допустимой примеси аммония в воде для инъекций

Методика определения	Химизм реакции	Заключение по содержанию примеси
Аммоний (NH ⁺) Не более 0,00002% (0,2 ppm)		
20 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетраiodмеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирок вниз, окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетраiodмеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака	$\text{NH}_4^+ + 2\text{K}_2[\text{HgI}_4] + 2\text{KOH} = [\text{NH}_2\text{Hg}_2\text{I}_2]\downarrow + 5\text{KI} + \text{K}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$	вода для инъекций соответствует/не соответствует требованиям по содержанию аммония

Примечание. Методика приготовления стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) представлена в Государственной фармакопее.

Таблица 4

Рабочая инструкция по контролю качества воды для инъекций

Определяемый показатель	Методика проведения испытания	Нормативные требования
Восстанавливающие вещества	В термостойкую колбу помещают 100 мл воды для инъекций, доводят до кипения + 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16%, кипятят в течение 10 мин	Розовое окрашивание должно сохраниться
Углерода диоксид	50 мл воды для инъекций + 50 мл раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде взбалтывают	Не должно быть помутнения в течение 1 ч
Аммоний	Берут две пробирки. В одну из них 20 мл испытуемой воды для инъекций + 1,0 мл щелочного раствора калия тетраiodмеркурата. В другую пробирку 4 мл стандартного раствора аммония + 16 мл воды, свободной от аммиака, + 1,0 мл щелочного раствора калия тетраiodмеркурата. Через 5 минут просматривают вдоль вертикальной оси пробирок вниз	Окраска испытуемого раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора
Заключение	Заполняют журнал регистрации результатов контроля воды для инъекций	Удовлетворяет/ не удовлетворяет

Примечание. Методики проведения испытаний, нормативные требования для показателей рН, хлориды, сульфаты и соли кальция аналогичны выполняемым испытаниям при контроле качества воды очищенной.

Раздел 4. Нормативная база, используемая при создании СОП

Основными нормативно-правовыми документами, используемыми при контроле качества воды для инъекций в производственных аптеках, являются ГФ РФ XIV и приказы МЗ РФ, регламентирующие контроль качества лекарственных препаратов.

Раздел 5. Приложения к стандартной операционной процедуре «Анализ воды очищенной»

Приложения могут содержать краткие инструкции, находящиеся на рабочем

месте (табл. 4), а также приказы, таблицы и другую справочную информацию, необходимую для осуществления контроля качества воды для инъекций.

Заключение

Разработан алгоритм составления СОП для контроля качества воды для инъекций в условиях производственных аптек. Описаны разделы СОП, включая подготовку приборов, реактивов, рассмотрены методики проведения анализа. Представлен дизайн рабочей инструкции по контролю качества воды для инъекций.

Предложенный формат стандартной операционной процедуры для контроля качества воды для инъекций может быть использован аптеками, занятыми изготовлением и контролем качества лекарственных форм, как шаблон при разработке собственных СОПов.

Список литературы

1. Стрелков С.В., Подушкин В.Ю., Котова Н.И. Формирование внутренней нормативной документации аптечной организации согласно основным принципам системы менеджмента качества // Успехи современной науки. 2017. Т. 5. № 1. С. 112–116.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/> (дата обращения: 20.05.2019).
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71285104/> (дата обращения: 20.05.2019).
4. Государственная фармакопея РФ XIV издания. ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». М., 2018. Т. 1. [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/1/index.html (дата обращения: 20.05.2019).
5. Государственная фармакопея РФ XIV издания. ОФС.1.2.2.2.15 «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей». М., 2018. Т. 1. [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/1/index.html (дата обращения: 20.05.2019).
6. Государственная Фармакопея РФ XIV издания. ОФС.1.1.0004.15 «Отбор проб». М., 2018. Т. 1. [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/1/index.html (дата обращения: 20.05.2019).
7. Государственная фармакопея РФ XIV издания. ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций». М., 2018. Т. 3. [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/1/index.html (дата обращения: 20.05.2019).
8. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Подгурская В.В. Разработка стандартной операционной процедуры «Анализ воды очищенной в условиях аптечных организаций, осуществляющих изготовление лекарственных препаратов» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11–2. С. 305–309.
9. Пятигорская Н.В., Самылина И.А., Сапожникова Э.А., Митькина Л.И., Лавренчук Р.А., Багирова В.Л. Вода для инъекций // Фармация. 2010. № 5. С. 3–7.