

УДК 614.7+615.4.

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(22\).2022.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(22).2022.10)

ПРО МОЖЛИВІСТЬ ЗАБРУДНЕННЯ АНАЛІТИЧНИХ ПРОБ ПРИ КОНТРОЛІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І РОБОТИ В МЕЖАХ ОДНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ПРИМІЩЕННЯ З РІЗНИМИ СУБСТАНЦІЯМИ

Я. Ю. Ніколаєва, М. Г. Левін

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Резюме

Мета дослідження. Встановити концентрацію натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в межах одного приміщення з метою визначення можливого забруднення зразка, що аналізується, при одночасній роботі з різними субстанціями лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження. Відбір проб повітря проводився за допомогою електроаспіратора типу ТАЙФУН-С4 протягом 30 хв зі швидкістю 20 л/хв. Випробування щодо визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі проводилось шляхом концентрування аналітичної проби з огляду на мікроконцентрації речовини методом твердофазної екстракції, за допомогою картриджів для твердофазної екстракції Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges, після якої проводилася десорбція розчинником – метанолом. Отримані проби аналізували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням хроматографа фірми Dionex Ultimate 3000 з діодно-матричним детектором. Чутливість методу досягає нг/мл.

Результати. У рамках виконання роботи було розроблено специфічну високочутливу методику визначення концентрації натрію диклофенаку у повітрі та проведено апробацію шляхом визначення концентрації натрію диклофенаку в повітрі робочої зони під час проведення певних аналітичних операцій (пересипання, зважування субстанції, подрібнення таблеток, що містять аналізуючий активний фармацевтичний інгредієнт, гомогенізація). Доведена лінійність залежності площі піку натрію диклофенаку від концентрації субстанції у розчині (0,025-10 мкг/мл). За отриманими даними встановлено, що леткі мікрочастинки субстанції натрію диклофенаку піддаються повітряному осадженню, і, як результат, певна кількість даного АФІ проникає в аналізовані зразки інших лікарських засобів, що знаходяться поруч. Даний факт може призвести до отримання недостовірних результатів при контролі якості та безпеки лікарських засобів, що може мати негативні наслідки для збереження здоров'я населення при застосуванні лікарських засобів неналежної якості. Водночас результати досліджень показують пропорційне зменшення концентрації натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в межах одного лабораторного приміщення у міру збільшення відстані аспірації повітря від аналітичної операції, що проводиться. Проте, на відстані, що становить 0.2 м, вміст натрію диклофенаку в повітрі робочої зони перевищує ГДК у два рази. Дані результати свідчать не лише про можливе фонове забруднення аналітичної проби при одночасній роботі декількох або одного оператора з різними АФІ або готовими лікарськими засобами, а також і про можливе завдання шкоди стану здоров'я аналітика.

Висновки. Розроблено методику визначення мікроконцентрацій діючої речовини в повітрі робочої зони. Встановлено, що зразки можуть бути легко забруднені мікрочастинками з інших джерел, якщо при відборі, приготуванні проб та аналізі не було вжито належних запобіжних заходів. Слід дотримуватись особливої обережності, повинні бути вжиті заходи, і повинні бути розроблені процедури для діяльності, щоб звести до мінімуму ризик небажаної міграції забруднюючих речовин при контролі якості та безпеки лікарських засобів.

Ключові слова: перехресне забруднення, натрію диклофенак, контроль якості лікарських засобів, повітря робочої зони, безпека.

ВСТУП

Сьогодні важливість фармакотерапії у сучасній медицині не викликає сумніву.

Проте слід зазначити, що дія лікарських засобів (ЛЗ) при використанні населенням буде досить ефективною та безпечною лише за відповідністю ЛЗ вимогам критеріїв якості.

При цьому жорсткі вимоги обумовлені гуманітарними особливостями продукту та специфікою його виробництва.

Відомо, що сфера обігу ЛЗ є зоною підвищеного ризику.

Саме у зв'язку з цим більшість країн встановлюють та вживають суворих заходів контролю відповідно до міжнародних правових норм. Це одна з позицій міждержавної взаємодії, де є єдина концепція контролю якості готової продукції відповідно до міжнародних та національних стандартів і нормативних документів.

Однією з вимог, які пред'являються якості лікарських засобів, є «запобігання перехресного забруднення» при їхньому виробництві.

Лікарські засоби можуть бути забруднені іншими препаратами або активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), миючими або дезінфікуючими засобами, частинками пилу, мікроорганізмами, допоміжними речовинами на стадії виробництва. Усі фактори, що впливають на якість повітря всередині приміщень, слід аналізувати та реєструвати, включаючи види діяльності в приміщеннях, режим прибирання та використовуючі засоби для чищення та миючі засоби, меблі та обладнання, потенційні зовнішні джерела забруднювачів.

Проте, виключити перераховані вище забруднення аналітичної проби при контролі якості лікарського засобу в межах аналітичної лабораторії, як контролюючого органу — також неможливо.

Відповідно до принципового вихідного положення GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products — Належна виробнича практика), ЛЗ має містити лише те, що входить до його складу. Решта відноситься до забруднень.

При контролі якості ЛЗ значення може мати будь-який із трьох забруднюючих факторів:

- біологічні мікроорганізми;
- аерозольні частки;
- хімічні забруднювачі.

Чистота обладнання та навколишнього середовища — одна з основних та критичних вимог GMP [1] та ISO 9001:2018 [2]. Проте, нормування вмісту механічних частинок, зазвичай, не передбачається [3].

При цьому, згідно з рекомендаціями PIC/S [4] (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme — Схема співробітництва фармацевтичних інспекцій) допустима кількість залишків споріднених сполук (перешкод) у лікарському засобі має відповідати таким критеріям:

— у максимальній добовій дозі лікарського засобу може міститися не більше 0.1% середньої терапевтичної дози будь-якого іншого лікарського засобу;

— у лікарському засобі не повинно міститися більше 10 ppm будь-якої іншої діючої речовини.

— гранично допустимий вміст для певних інгредієнтів, які є сильнодіючими речовинами або алергенами, має бути нижчим за межі виявлення, встановленого за допомогою сучасних аналітичних методів [4].

При контролі якості лікарських засобів у вигляді готової продукції або вихідної сировини (субстанції) в лабораторних умовах існує можливість фоновго забруднення аналітичних проб при одночасній роботі в одній робочій зоні з кількома фармацевтичними інгредієнтами.

Це серйозна проблема в багатьох аспектах. Аналітичні зразки можуть бути легко забруднені спорідненими сполуками на різних стадіях пробопідготовки (зважування, пересипання, подрібнення, гомогенізація і т.д.) або безпосередньо при проведенні аналітичної операції через потрапляння легких мікрочастинок одного АФІ в пробу іншого з повітря робочої зони.

Зразки можуть бути легко забруднені сторонніми мікрочастинками з інших джерел, якщо при відборі проб, пробопідготовці та аналізі не було вжито належних запобіжних заходів. Наслідки ігнорування цього перехресного забруднення під час аналізу призведе до помилкових недостовірних результатів.

Більшість статей не містить інформації щодо контролю перехресного забруднення під час досліджень [5]. У цих документах іноді згадується використання «чистих» інструментів, але цей тип інформації дуже неточний і не свідчить про вжиття будь-яких заходів щодо зменшення перехресного забруднення, а також не регламентує контроль повітря робочої зони лабораторного приміщення щодо визначення мікрочастинок АФІ, що містяться в повітрі, які потенційно можуть бути забруднювачем.

Таким чином, проведені дослідження з визначення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта дають інформацію щодо кількості забруднюючої речовини, яка присутня в повітрі, що піддається повітряному осадженню в безпосередній близькості від діяльності (фонове забруднення) і, отже, ймовірно, також проникає в зразки, що аналізуються [6, 7].

Метою роботи було встановлення концентрації натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в межах

одного лабораторного приміщення для визначення можливого забруднення зразка, що аналізується, при одночасної роботи з різними субстанціями.

Матеріали та методи дослідження: як об'єкт дослідження та модельну сполуку було обрано субстанцію натрію диклофенаку виробництва фірми «AmoliOrganics Pvt. Ltd» (серія № DS/3/2008/0364A — одного з найбільш широко застосовуваних нестероїдних протизапальних препаратів).

Кількість зареєстрованих в Україні різних лікарських форм, що містять диклофенак натрію, на кінець другого кварталу 2022 року становила понад 100 найменувань [8].

Нажаль, при застосуванні натрію диклофенаку є ряд побічних реакцій. Відомо, що частота реєстрації побічних реакцій при лікуванні диклофенаком суттєво вища порівняно з іншими НПЗП, тому проблема їх безпеки і на сьогодні актуальна у зв'язку з розширенням діапазону застосування цих ЛЗ перш за все як високоефективних анальгетиків у ревматологічній та загальноклінічній практиці [9].

У багатьох публікаціях зазначаються випадки побічних реакцій (ПР), викликаних терапією диклофенаку, проте у них відсутні як глибинний аналіз відповідної фармакоепідеміологічної ситуації в Україні, так і спроба дослідити проблему безпечної та раціональної фармакотерапії шляхом об'єктивного визначення профілю безпеки зазначених НПЗП в умовах вітчизняної системи охорони здоров'я [10].

Для дослідження використовувалась субстанція натрію диклофенаку з такими морфологічними характеристиками: середній розмір частинок домінуючої фракції субстанції натрію диклофенаку — менше 100 мкм і становить 10–50 мкм.

Проведено дослідження щодо визначення концентрації натрію диклофенаку в повітрі робочої зони методом активного відбору проб шляхом протягування відомого об'єму повітря через поглинальне середовище (H₂O P), здатне затримати речовини, що підлягають визначенню, з використанням електроаспіратора типу ТАЙФУН-С4. Відбір проб проводився з кількох точок робочої зони зі збільшенням відстані виробленої типової аналітичної операції від місця аспірації.

Було розроблено специфічний високочутливий метод визначення концентрації диклофенаку натрію у повітрі шляхом концентрування аналітичної проби (аерозоль натрію диклофенаку у воді) методом твердофазної екстракції. Після екстракції проводилася десорбція розчинником — у данному випадку — метанолом.

Отримані проби аналізували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням хроматографа фірми Dionex Ultimate 3000 з діодноматричним детектором.

Параметри хроматографування були наступними:

Колонка: ZORBAZ Eclipse Plus C-18 з геометрією (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм)

Рухома фаза: Елюент А: Елюент В = 60:40 об.%

Елюент А: 0,05% розчин трифтороцтової кислоти у воді.

Елюент В: 0,05% розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі для високоефективної рідинної хроматографії.

Температура колонки: 25 °C

Потік рухомої фази: 1.0 мл/хв

Довжина хвилі детектування: 280 нм

Об'єм інжекції: 20 мкл

Орієнтовний час хроматографування: 7.0 хв.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Excel розраховуючи середнє квадратичне відхилення. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95% ($p \leq 0,05$).

З кожною партією проб відбиралися холості (контрольні) проби — проби повітря робочої зони, які відбиралися при відсутності проведення роботи з диклофенаком натрію. Холості проби аналізувалися аналогічним чином, як і звичайні проби повітря всередині приміщень. Холості проби були підготовлені відповідно до процедур, встановлених лабораторією, та відповідно до стандартів для аналізованих сполук.

При проходженні повітря через поглинач було досягнуто відсутності викидання рідини та максимальне перемішування.

Витрата повітря була встановлена з урахуванням морфології речовини, що визначалася і складала 20 л/хв. Тривалість пробовідбору складала 30 хв. Оскільки швидкість поглинання може залежати від температури повітря, її вимірювання під час відбору проб було обов'язковим.

Також було визначено відсоток проскоку досліджуваної сполуки в процесі операції аспірації повітря робочої зони шляхом послідовного з'єднання ємностей (1–2–3), в які здійснюється прийом об'єму повітря, що прокачується, який містить сполуку, що аналізується і склав не більше 1% в кожному наступному посудині-приймачі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом роботи було проведення випробування з визначення концентрації досліджуваної речовини (натрію диклофенаку) у повітрі робочої зони на різних відстанях від передбачуваної аналітичної операції з субстанцією (табл. 1). Дані відстані становили 0.2 м, 1.0 м, 2.0 м, 4.0 м, 6.0 м.

Таблиця 1

Концентрація натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в залежності від відстані типової аналітичної операції, що проводиться (пересипання зазначеної субстанції, $m=0.1$ кг)

Час аспірації, хв	Витрата повітря, л/хв	V відібраного повітря, л	
30	20	600	
Відстань, м		Визначені концентрації і середня величина, мг/м ³	Гранично-допустима концентрація (ГДК), мг/м ³
0.2		0.213	0.100
1.0		0.081	
2.0		0.023	
4.0		0.003	
6.0		0.004	

Отримані результати досліджень показують пропорційне зменшення концентрації натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в межах одного лабораторного приміщення залежно від збільшення відстані аспірації повітря робочої зони від аналітичної операції, що проводиться.

На відстані, що становить 0.2 м, вміст натрію диклофенаку в повітрі робочої зони перевищує ГДК у два рази згідно з «Гігієнічними Регламентами хімічних речовин у повітрі робочої зони» (наказ МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 р. «Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони») [11].

Даний вміст натрію диклофенаку в повітрі робочої зони свідчить про не лише можливе фонове забруднення аналітичної проби при одночасній роботі декількох або одного оператора з різними АФІ або готовими лікарськими засобами в одному лабораторному приміщенні, а також і про можливе завдання шкоди стану здоров'я аналітика.

Також отримано результати дослідження вмісту натрію диклофенаку в повітрі робочої зони при проведенні таких аналітичних операцій, як подрібнення таблеток, що містять вищевказаний АФІ та взяття наважок згідно з вимогами нормативної документації контролю якості даного лікарського засобу (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація натрію диклофенаку в повітрі робочої при подрібненні таблеток та взяття наважок (n (табл.) = 20 шт, m (табл.) = 2801 мг)

Час аспірації t, хв	Витрата повітря, л/хв	V відібраного повітря, л
10	20	200
Відстань, м		Визначені концентрації і середня величина, мг/м ³
0.15		0.007

Встановлена концентрація натрію диклофенаку в повітрі робочої зони при проведенні вищеперерахованих аналітичних операцій на відстані рівній 0.15 м від місця відбору проб повітря склала 0.007 мг/м³, у той час як у контрольній пробі цей показник дорівнював 0.

Крім того, отримані результати вмісту натрію диклофенаку в пробі саліцилової кислоти, приготовленої в безпосередній близькості від місця роботи з таким АФІ, як натрію диклофенак ($L=0.2$ м).

Проаналізовано такі види отриманих проб в результаті дослідження (рис. 1, 2):

test 1 (контроль) — аспірація повітря робочої зони в поглинач (H_2O Р, $V=50$ мл) протягом 30 хвилин зі швидкістю 20 л/хв;

test 2 — вміст субстанції натрію диклофенаку в метанольному розчині саліцилової кислоти (m (саліц.к-ти) = 1.0006 г) під час проведення аналітичної операції — пересипання субстанції натрію диклофенаку з ємності в безпосередній близькості до зразка кислоти саліцилової.

test 3 — аспірація повітря робочої зони в поглинач (H_2O , $V=50$ мл) протягом 30 хв зі швидкістю 20 л/хв під час проведення аналітичної операції — пересипання субстанції натрію диклофенаку з ємності у безпосередній близькості до зразка саліцилової кислоти ($L=0.2$ м).

За результатами проведених досліджень виявлено, що леткі мікрочастинки субстанції натрію диклофенаку піддаються повітряному осадженню в безпосередній близькості від діяльності, що проводиться (фонове забруднення) і, як результат, також проникають в зразки, що аналізуються.

Отримані дані подано у таблиці 3.

Це серйозна проблема в багатьох аспектах, і одним з них є правильна ідентифікація АФІ в пробах навколишнього середовища. Зразки навколишнього середовища можуть бути легко забруднені мікрочастинками з інших джерел, якщо при відборі, приготуванні проб та аналізі не було вжито належних запобіжних заходів. Наслідки ігнорування цього перехресного забруднення під час аналізу можуть призводити до значних завищень результатів.

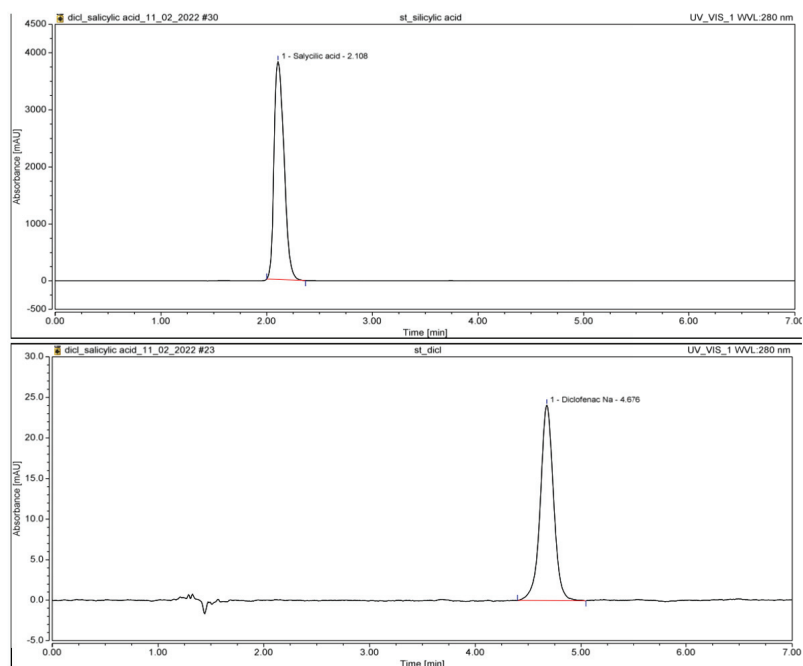


Рисунок 1. Типові хроматограми стандартних зразків кислоти саліцилової та натрію диклофенаку

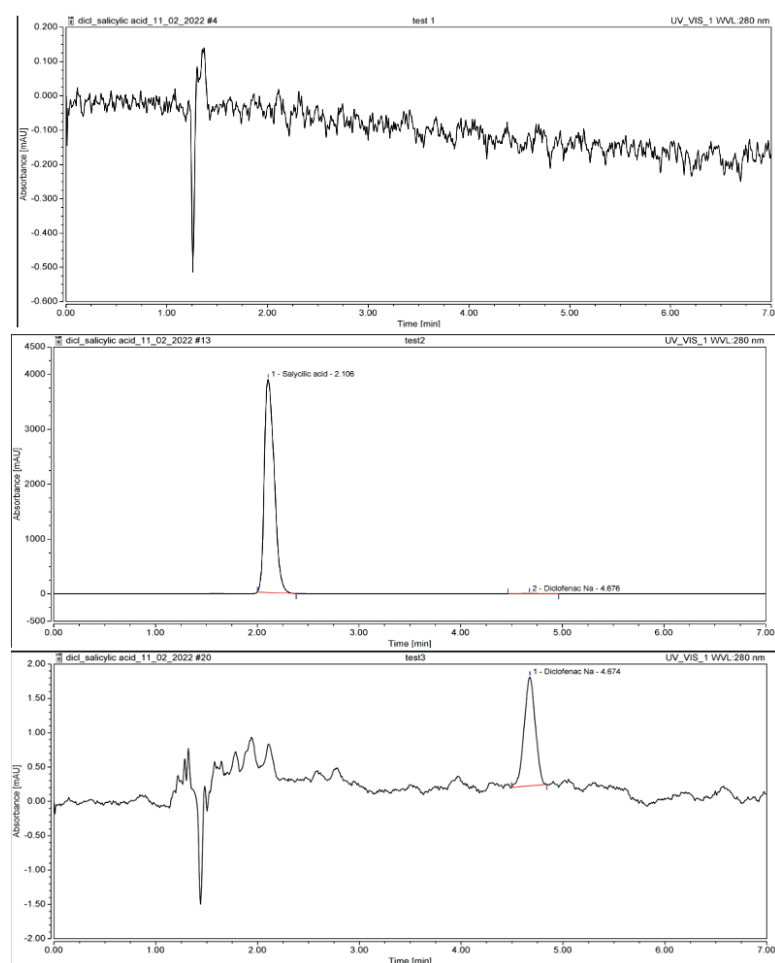


Рисунок 2. Типові хроматограми тестових зразків (test 1, test 2, test 3)

Кількісне визначення АФІ в аналізованих зразках

Концентрація диклофенаку натрію в розчині з саліциловою кислотою	
С (мг/мл)	18.451
Концентрація саліцилової кислоти в пробі	
С (мг/мл)	20.579
Концентрація диклофенаку натрію в пробі повітря робочої зони	
С (мкг/мл)	6.852

ВИСНОВКИ

Показано, що концентрація натрію диклофенаку в повітрі робочої зони в межах одного лабораторного приміщення на незначній відстані від аналітичної операції, що проводиться (0.2 м) перевищує ГДК у два рази.

Доведено, що леткі мікрочастинки субстанції натрію диклофенаку піддаються повітряному осадженню в безпосередній близькості від діяльності, що

проводиться і, як результат, також проникають в аналізовані зразки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вжити заходів і врахувати дані результати при контролі та моніторингу виконання розроблених процедур щодо діяльності у лабораторному приміщенні, з метою зведення до мінімуму ризику небажаної міграції забруднюючих речовин при контролі якості лікарських засобів для забезпечення населення якісною продукцією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вальков А. Требования GMP при производстве нестерильных лекарственных средств. Аптека онлайн. 2008. № 44 (665). URL: <https://www.apteka.ua/article/7362>.
2. ДСТУ EN ISO 9001:2018 Система управління якістю. Вимоги.
3. Wang W., Wang J. An overview of the methods used, from field sampling to laboratory analysis. Trends Anal. Chem. 2018. Vol. 108. P. 195-202. DOI 10.1016/j.trac.2018.08.026.
4. PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Access mode: <https://picscheme.org/docview/2270>.
5. Bogdanowicz A., Zubrowska-Sudol M., Krasinski A., Sudol M. Cross-Contamination as a Problem in Collection and Analysis of Environmental Samples Containing Microplastics – A Review. Sustainability. 2021. Vol. 13 (21). 12123. DOI 10.3390/su132112123.
6. Cantwell H. Blanks in Method Validation-Supplement to Eurachem Guide the Fitness for Purpose of Analytical Methods. 1st ed. Eurachem, 2019. URL: <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/blanks-in-method-validation>.
7. WHO Air Quality Guidelines 2021—Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations / Hoffmann B., et al. Int J Public Health. 2021. 66. 1604465. DOI: 10.3389/ijph.2021.1604465.
8. Державний реєстр лікарських засобів. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: <http://www.drlz.com.ua>.
9. Брунь Л. В., Губарь С. М. Розробка методики кількісного визначення диклофенаку натрію в плазмі крові щурів методом високоефективної рідинної хроматографії з урахуванням особливостей аналізу мікроконцентрацій діючої речовини. Український біофармацевтичний журнал. 2016. № 3(44). 54-59.
10. Свинцицкий А.С., Пузанова О. Г. НПВП-гастроуденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики, лечения. Научно-практическая ревматология. 2002. № 3. С. 26-31.
11. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони: Наказ МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0030282-00#Text>.

REFERENCES

1. Valkov, A. (2008). Trebovaniya GMP k proizvodstvu nesteril'nykh lekarstvennykh sredstv [GMP requirements for the production of non-sterile medicinal products]. Apteka online, 44

- (665). Available from: <https://www.apteka.ua/article/7362>.
2. DSTU EN ISO 9001:2018 Systema upravlinnia yakistiu. Vymohy [Quality management system. Requirement] [in Ukrainian].
 3. Wang, W. Wang, J. (2018). An overview of the methods used, from field sampling to laboratory analysis. *Trends Anal. 108*. 195-202. DOI 10.1016/j.trac.2018.08.026.
 4. PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Available from: <https://picscheme.org/docview/2270>.
 5. Bogdanowicz, A., Zubrowska-Sudol, M., Krasinski, A., Sudol, M. (2021). Cross-Contamination as a Problem in Collection and Analysis of Environmental Samples Containing Microplastics – A Review. *Sustainability, 13* (21), 12123. DOI 10.3390/su132112123.
 6. Cantwell, H. (Ed.) (2019). *Blanks in Method Validation – Supplement to Eurachem Guide the Fitness for Purpose of Analytical Methods*, 1st ed. Available from: <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/blanks-in-method-validation>.
 7. Hoffmann, B., Boogaard, H., de Nazelle, A., Andersen, Z.J., Abramson, M., Brauer M, Brunekreef, B., (2021). WHO Air Quality Guidelines 2021 – Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations. *Int J Public Health, 66*, 1604465. DOI: 10.3389/ijph.2021.1604465.
 8. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy [State register of medicines. State expert center of the Ministry of Health of Ukraine.]. Available from: <http://www.drlz.com.ua> [in Ukrainian].
 9. Brun, L. V., Hubar, S. M. (2016). Rozrobka metodyky kilkisnoho vyznachennia dyklofenaku natriiu v plazmi krovi shchuriv metodom vysokoefektyvnoi ridynnoi khromatohrafii z urakhuvanniam osoblyvostei analizu mikrokonsentratsii diiuchoi rehovyny [Development of a method for the quantitative determination of sodium diclofenac in the blood plasma of rats by the method of high-performance liquid chromatography, taking into account the salinity analysis of the microconcentration of the active substance]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal. 3*(44), 54-59.
 10. Svyntsytskyi, A.S., Puzanova, O.H. (2002). NPVP-hastroduodenopatyy u bolnykh osteoartrozom: osobennosti dyahnostyky, profylaktyky, lecheniya [NSAIDs-gastroduodenopathy in patients with osteoarthritis: features of diagnosis, prevention, and treatment]. *Nauchno-praktycheskaia revmatologiya, 3*, 26-31.
 11. Pro zatverdzhennia hihienichnykh rehlamentiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rehovyn u povitri robochoi zony. nakaz MOZ Ukrainy № 1596 vid 14.07.2020 [On the approval of hygienic regulations on the accessible content of chemical and biological substances in the air of the working area. order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1596 dated 14.07.2020]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0030282-00#Text> [in Ukrainian].

Summary

ABOUT THE POSSIBILITY OF CONTAMINATION OF ANALYTICAL SAMPLES DURING QUALITY CONTROL OF MEDICINES AND WORK WITHIN THE SAME LABORATORY ROOM WITH DIFFERENT SUBSTANCES

Y. U. Nikolaieva, M. G. Levin

State Institution «O. M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine» Kyiv, Ukraine

The aim of the study. To determine the concentration of diclofenac sodium in the air of the working area within the same room in order to determine the possible contamination of the sample being analyzed, when simultaneously working with different substances of medicinal products.

Materials and methods. Air sampling was carried out using a TYPHOON-S4 electric aspirator for 30 minutes at a speed of 20 l/min. The test to determine the concentration of diclofenac sodium in air was carried out by concentrating the analytical sample with regard to the microconcentration of the substance by the method of solid-phase extraction, using Oasis MCX 6cc (150 mg) LP Extraction Cartridges, after which desorption was carried out with a solvent – methanol. The obtained samples were analyzed by the method of high-performance liquid chromatography using a Dionex Ultimate 3000 chromatograph with a diode-matrix detector. The sensitivity of the method reaches ng/ml.

The results. As part of the work, a specific, highly sensitive method for determining the concentration of sodium diclofenac in the air was developed and testing was carried out by determining the concentration of sodium diclofenac in the air of the working area during certain analytical operations (pouring, weighing the substance, crushing tablets containing the active pharmaceutical ingredient under analysis, homogenization). The linear dependence of the diclofenac sodium peak area on the concentration of the substance in the solution (0.025-10 µg/ml) has been proven. Based on the obtained data, it was established that the volatile microparticles of diclofenac sodium substance are subject to air deposition, and as a result, a certain amount of this API penetrates into the analyzed samples of other drugs nearby. This fact can lead to obtaining unreliable results during the control of the quality and safety of medicinal products, which can have negative consequences for preserving the health of the population when using medicinal products of inadequate quality. At the same time, the research results show a proportional decrease in the concentration of sodium diclofenac in the air of the working area within one laboratory room as the air aspiration distance from the analytical operation being performed increases. However, at a distance of 0.2 m, the content of sodium diclofenac in the air of the working area exceeds the MPC by two times. These results indicate not only the possible background contamination of the analytical sample during the simultaneous work of several or one operator with different APIs or ready-made medicinal products, but also the possible harm to the analyst's health.

Conclusions. A technique for determining microconcentrations of the active substance in the air of the working area has been developed. It has been found that samples can be easily contaminated with microparticles from other sources if proper precautions are not taken during collection, sample preparation and analysis. Special care should be taken, precautions should be taken, and operating procedures should be developed to minimize the risk of unwanted migration of contaminants in the quality and safety control of medicinal products.

Key words: cross-contamination, sodium diclofenac, quality control of medicines, air of the working area, safety.