

УДК 615.4

DOI 10.24412/2312-2935-2023-2-39-49

## **ПРИМЕНЕНИЕ КАРТ КОНТРОЛЯ ШУХАРТА ДЛЯ АНАЛИЗА КАЧЕСТВА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, РАЗРАБОТАННЫХ НА ОСНОВЕ НАНО-ЧАСТИЦ**

*А.М. Мельников, М.В. Попугайло*

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург*

**Введение:** организация надлежащего контроля качества лекарственного сырья и готовых препаратов в соответствии с требованиями стандарта GMP – одна из стратегических задач, решение которой позволит кардинальным образом изменить положение дел в этой чрезвычайно важной для государства отрасли. Под контролем качества подразумевается проведение тестов и испытаний с использованием методов, материалов и оборудования, описанных фармакопейными статьями или специальными нормативными документами.

**Цель:** провести анализ контроля качества разработанного лекарственного препарата на основе нано-частиц, с помощью контрольной карты Шухарта.

**Материалы и методы:** УФ спектрофотометр СФ-2000, левитационная плавка с помощью индукционной печи, компоненты лекарственной формы: действующего вещества диоксометилтетрагидропиримидин, вазелин, ланолин.

**Результаты:** показана возможность контроля качества при производстве лекарственной мази на основе диоксометилтетрагидропиримидин с помощью карты Шухарта.

**Обсуждения:** Количественное определение компонентов разработанной мази с нано-частицами, проведенное методом УФ-спектрофотометрии, показало, что содержание действующего вещества диоксометилтетрагидропиримидин в лекарственной форме соответствовало стандарту. Это было подтверждено контрольными картами Шухарта.

**Заключение:** использование карты Шухарта позволяет сделать заключение, что данная мазь соответствует стандартам и может быть использована для проведения доклинических исследований с целью выявления возможности ее использования для лечения фотодерматитов, язв, пролежней.

**Ключевые слова:** Карты Шухарта, УФ-спектрометрия, методика анализа, диоксометилтетрагидропиримидин, наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## APPLICATION OF SHUKHART CONTROL CHARTS FOR QUALITY ANALYSIS OF SOFT DOSAGE FORMS BASED ON NANO-PARTICLES

*A.M. Melnikov, M.V. Popugailo*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education URAL STATE MEDICAL UNIVERSITY Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg*

**Introduction:** The organization of proper quality control of medicinal raw materials and finished products in accordance with the requirements of the GMP standard is one of the strategic tasks, the solution of which will radically change the state of affairs in this extremely important industry for the state. Quality control means carrying out tests and tests using methods, materials and equipment described in pharmacopoeial monographs or special regulatory documents.

**Objective:** to analyze the quality control of the developed drug based on nanoparticles using the Shewhart control chart.

**Materials and methods:** UV spectrophotometer SF-2000, induction levitation melting, active ingredients dioxomethyltetrahydropyrimidine, vaseline, lanolin.

**Results:** a scheme for the production of a medicinal ointment based on dioxomethyltetrahydropyrimidine and a method for its quantitative determination were developed, and Shewhart's control chart was obtained.

**Discussions:** The quantitative determination of the developed ointment with nanoparticles was carried out by UV spectrophotometry, according to the method of comparison with a standard sample. The content of the substance was within the normal range, as evidenced by Shewhart's control charts.

**Conclusion:** this ointment meets the standards and can be used for preclinical studies in order to identify a tendency to treat photodermatitis, ulcers, pressure sores.

**Keywords:** Shewhart maps, UV spectrometry, analysis technique.

**Актуальность исследования.** Контроль качества -это ключевой фактор, который напрямую определяет доброкачественность и полезный эффект от лекарственного препарата. Контроль качества на фармацевтическом предприятии является одним из наиболее важных компонентов при создании лекарства [1]. Основной целью контроля качества в фармации является соблюдение установленных стандартов качества и обеспечением стабильности действующего веществ [2]. Среди методов статистического контроля, которые используют статистические инструменты для мониторинга и анализа ключевых показателей лекарственного средства с точки зрения математического статистического анализа, наиболее широкое распространение получили контрольные карты Шухарта[4] [ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015].

В основе контрольных карт Шухарта лежит графический инструмент, который выделяет два вида вариабельности (изменчивости) [5]. Первый вид обусловлен случайными причинами. Иногда их называют общими, внутренними, неконтролируемыми воздействиями. Второй вид вариабельности - это реальные изменения в процессе, которых в нем не должно

быть [6]. С помощью карт Шухарта изменения в процессе можно идентифицировать, что облегчит их устранение. К таким причинам относятся неоднородность вещества, неправильная работа инструмента или производственного оборудования, не соответствующая квалификации персонала и другие.

**Цель исследования.** С целью повышения эффективности контроля качества при производстве мягких лекарственных форм показать применимость оценки параметров производства диоксометилтетрагидропиримидина (торговое название «Метилурацил») на основе наночастиц с помощью карт Шухарта.

**Материалы и методы исследования.** Проводился контроль качества разработанной лекарственной формы Метилурацила на основе наночастиц. Лекарственная форма имела следующий состав (на 100 г): действующее вещество диоксометилтетрагидропиримидин – 10 г (10%) (ФС-001740); система доставки с магнитным откликом (наночастицы  $Fe_3O_4$ , размер наночастиц 40 нм) - 0,100 г (0,1%); вспомогательные вещества ланолин – 45 г (ТУ 9154-015-00333865-05); вазелин безводный - 31,5 г (ГОСТ 3582-84); вода очищенная - 13,5 г (ФС.2.2.0020.18).

Магнитные частицы получали методом газофазного синтеза [7]. Затравка из железа весом около 1 г разогревалась с помощью индукционной левитационной плавки до жидкого состояния. Капля жидкого металла, постоянно подпитываемая железной проволокой, удерживалась электромагнитным полем внутри витков индукционной катушки. Сильно перегретая и испаряющаяся капля жидкого металла обдувалась потоком инертного газа аргона. Давление в системе составляло 9,3–20 кПа. Пары металла уносились потоком аргона в более холодную часть реактора, в которую подавался кислород. Там происходила их конденсация и образование наночастиц  $Fe_3O_4$ . Средний размер наночастиц контролировался температурой капли, давлением аргона в системе и скоростью его протекания вблизи расплавленной капли [8].

Технология производства лекарственной формы была осуществлена, согласно технологической схеме (Рис.1).

Описание технологической схемы:

ВР 1 и ВР 2 проводят в соответствии с нормативной документацией, регламентирующей производство лекарственных средств. Технологический процесс начинается с подготовки производства: помещений, оборудования и персонала в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики [Приказ Минпромторга России 14.06.2013№916].

**ТП 3. Подготовка сырья.** Все исходные ингредиенты субстанции, поступающие в производственный отдел, предварительно проверяют в аналитической лаборатории на соответствие действующей инструкции и НД на них. Для синтеза наночастиц отвешивание сырья проводят в индивидуальной таре на технических весах. Отвешивают рассчитанное количество исходных компонентов.

**ТП 4.** Приготовление мази включает несколько операций. Сначала происходит расплавление основы из ланолина и вазелина. затем диспергирование наночастиц железа и действующего вещества диоксометилтетрагидропиримидин в основе. Затем проводится приготовление мазевой основы. Следующим этапом было производство смешивания всех компонентов. Как итог, была получена мазь и выполнена ее гомогенизация.

**УМО 5.** Полученную мазь упаковывают в банки стеклянные, фарфоровые, из полимерных материалов (полистирол) емкостью 10, 20, 30, 50 и 100 мл, которые закрываются завинчивающимися крышками под обтяжку [9].

Количественное определение диоксометилтетрагидропиримидина проводили по следующей методике [ФС 3.1.0025.18, ГФ14]:

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, содержащую 0,2 г мази, добавляли к 10 мл диметилформамида, помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл и нагревали на водяной бане до расплавления. Колбу закрывали пробкой, содержимое взбалтывали в течение 5 минут при периодическом подогревании, затем охлаждали на льду до застывания основы и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Затем 10,0 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора водой до метки. Затем брали 5,0 мл полученного раствора и помещали в мерную колбу вместимостью 50 миллилитров и доводили объем раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* Точную навеску 0,2 г стандартного образца 10 % мази, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин, помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл и нагревали на водяной бане до расплавления. Колбу закрывали пробкой, содержимое взбалтывали в течение 5 минут при периодическом подогревании, затем охлаждали на льду до застывания основы и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Затем 10,0 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

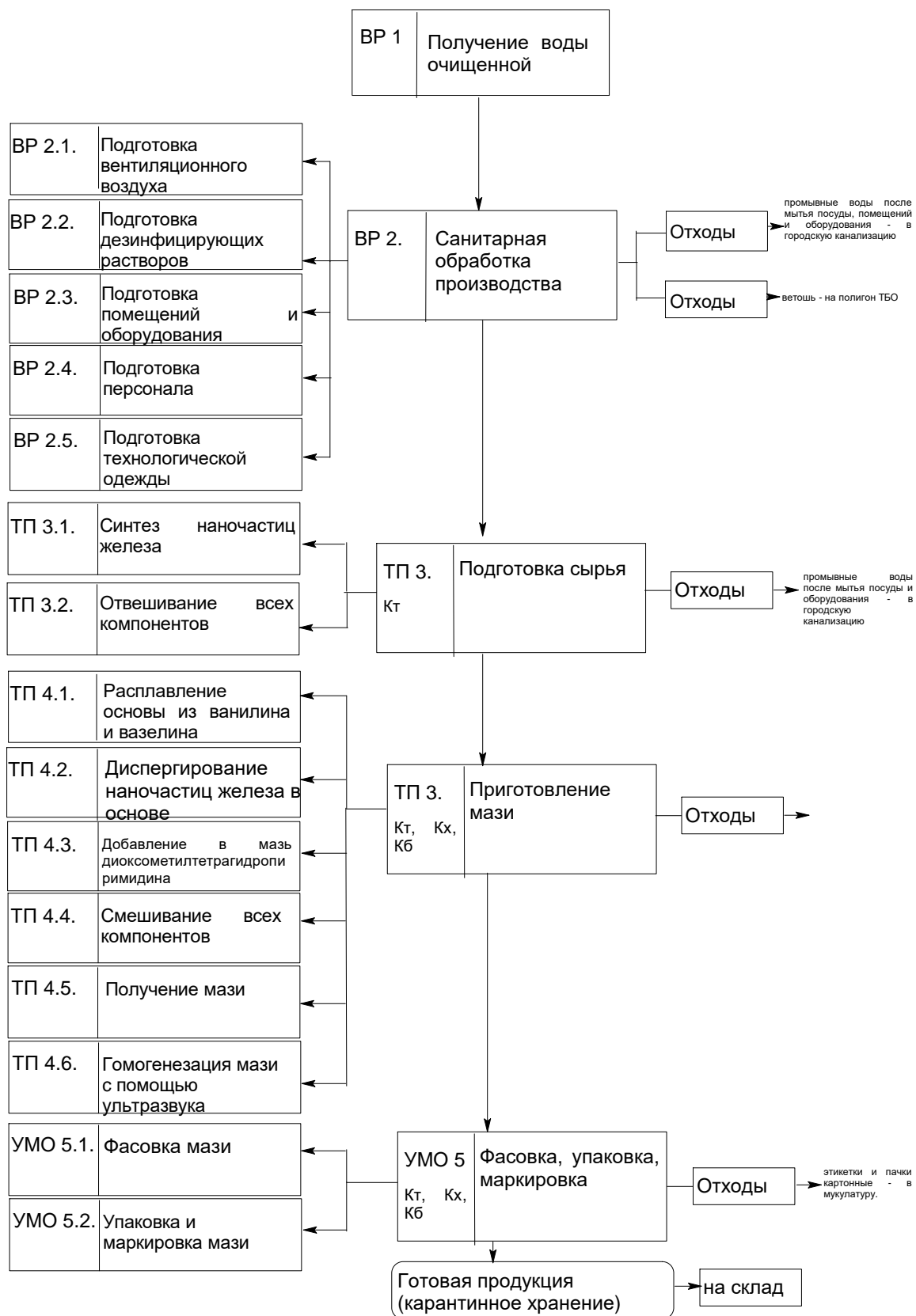


Рисунок 1. Технологическая схема получения мази Метилурацила на основе наночастиц.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нанометров с толщиной слоя 10 мл.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина рассчитывали в процентах от заявленного количества ( $X$ ) и вычисляли по формуле (Форм.1):

Формула 1

Расчет содержания диоксометилтетрагидропиримидина в процентах от заявленного количества

$$X = \frac{A_1 * a_0 * P * 10 * 100 * 100 * 50}{A_0 * 100 * 100 * a_1 * 10 * 5 * L} = \frac{A_1 * a_0 * P * 10}{A_0 * a_1 * L} = \frac{0,216(A_1) * 0,2056 * 0,1(a_0) * 10(P) * 10}{1,711(A_0) * (0,2617) a_1 * (10/100)L} = 9,92\%$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора;

$a_1$  – навеска препарата в г;

$a_0$  – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина (метилурацила), г\*10%/100 (0,1);

$P$  – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

$L$  – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в препарате, г/г.

Статистическую обработку проводили с помощью карт Шухарта. Для построения карты использовали построение средних и индивидуальных значений. Если контролируемый процесс устроен так, что некоторые значения образуют естественные группы, то рекомендуется использовать контрольную карту средних. Исходные данные следует собрать в группы, рассчитав для каждой из них среднее значение и размах.

**Результаты и обсуждение.** Для составления карты Шухарта были использованы данные (таб.1):

$X$  — это начальные данные содержания диоксометилтетрагидропиримидина в процентах от заявленного количества которые были взяты для данных расчетов;

$\bar{X}$  — это среднее по нескольким значениям.

$UCL_{\bar{X}}$  — это верхняя граница карты средних значений, рассчитывается по следующей формуле:  $\bar{X} + A_2\bar{R}$ , где:  $\bar{R}$  – среднее по размахам в нескольких выборках;  $\bar{X}$  – среднее по нескольким значениям средних  $\bar{X}$ ;  $A_2$  – коэффициенты, зависящие от размера выборок;

$LCL_{\bar{X}} = \bar{X} - A_2\bar{R}$  – нижняя граница карты средних; Рассчитывается по следующей формуле:  $\bar{X} + A_2\bar{R}$ , где:  $\bar{R}$  – среднее по размахам в нескольких выборках;  $\bar{X}$  – среднее по нескольким значениям средних  $\bar{X}$ ;  $A_2$  – коэффициенты, зависящие от размера выборок;

$R$  – это размах, входит в число изначальных данных;

$\bar{R}$  – среднее по размахам в нескольких выборках;

$UCL_R - D_4\bar{R}$  – верхняя граница карты размахов, где  $D_4$  – коэффициенты, зависящие от размера выборок чисел;  $\bar{R}$  – среднее по размахам в нескольких выборках;

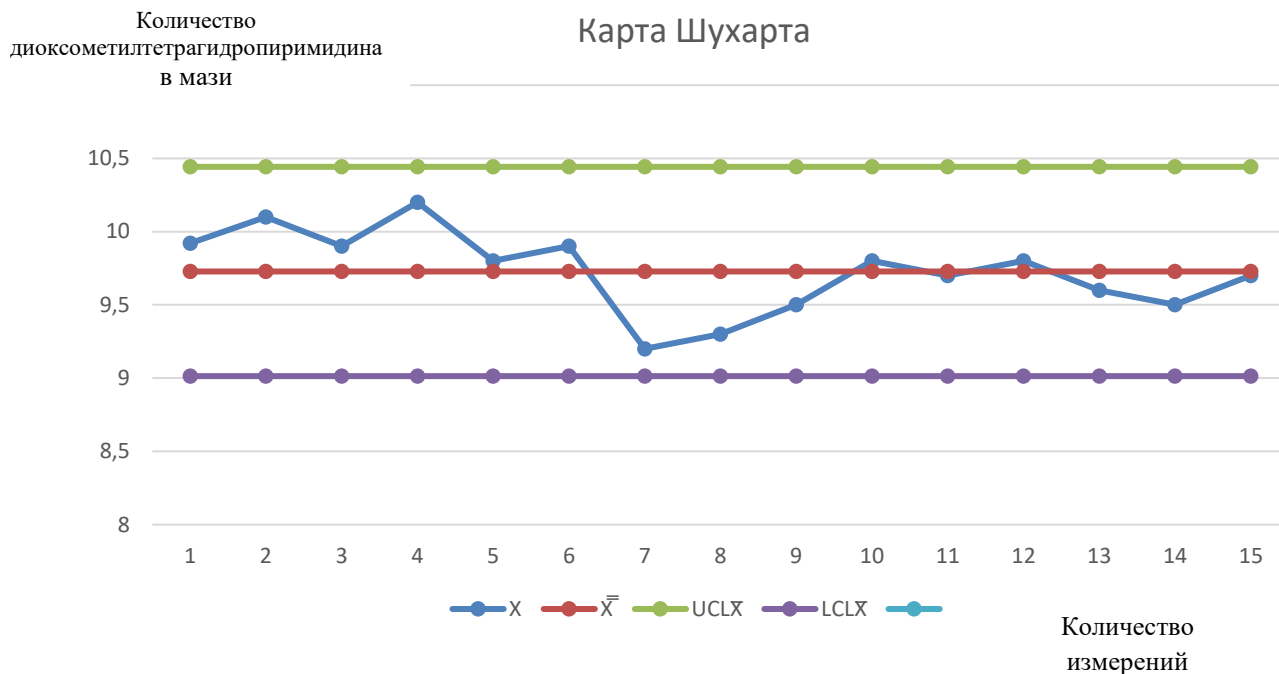
**Таблица 1**

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина в процентах от заявленного количества  
для расчёта карт Шухарта

$\bar{X}$	$\bar{X}$	$UCL_{\bar{X}}$	$LCL_{\bar{X}}$	$R$	$\bar{R}$	$UCL_R$
9,92	9,73	2,59	9,01358	2	0,98	2,23636
10,1	9,73	10,44	9,01358	0,4	0,98	2,23636
9,9	9,73	10,44	9,01358	0,5	0,98	2,23636
10,2	9,73	10,4424	9,01358	0,6	0,98	2,23636
9,8	9,73	10,4424	9,01358	0,5	0,98	2,23636
9,9	9,73	10,4424	9,01358	0,5	0,98	2,23636
9,2	9,73	10,4424	9,01358	0,3	0,98	2,23636
9,3	9,73	10,4424	9,01358	0,1	0,98	2,23636
9,5	9,73	10,4424	9,01358	0,3	0,98	2,23636
9,8	9,73	10,4424	9,01358	0,5	0,98	2,23636
9,7	9,73	10,4424	9,01358	0,5	0,98	2,23636
9,8	9,73	10,4424	9,01358	0,6	0,98	2,23636
9,6	9,73	10,4424	9,01358	0,8	0,98	2,23636
9,5	9,73	10,4424	9,01358	1,1	0,98	2,23636
9,7	9,73	10,4424	9,01358	6	0,98	2,23636

Составленная карта Шухарта позволяет говорить о том, что используемая технология производства разработанной лекарственной формы Метилурацил на основе наночастиц позволила получить контрольные результаты, не выходящие за допустимые значения. Анализ карты Шухарта показал, что не наблюдаются серии длиной из семи точек по одну сторону от линии средних значений, что свидетельствует об отсутствии негативных тенденций. Построенная карта имеет три участка, на которой точки образуют непрерывно повышающуюся или понижающуюся кривую. Однако эти кривые не имеют периодичности. Представленные результаты анализа карты Шухарта позволяют говорить о том, что

технологический процесс производства разработанной лекарственной формы Метилурацила на основе наночастиц построен грамотно и не имеет принципиальных отклонений (рис.2).



**Рисунок 2.** Карта Шухарта результатов количественного определения диоксометилтетрагидропиримидина в лекарственной форме с наночастицами

### Выводы:

1. На примере производства разработанной лекарственной формы Метилурацила на основе наночастиц показано, что построение карты Шухарта позволяет проводить контроль качества создаваемой лекарственной формы. Отражая состояние производства и качество производимого продукта, карты Шухарта могут быть одним из критериев оценки их соответствия требованиям нормативной документации.

2. Как следует из литературы [ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015], карты Шухарта не только отражают состояние процесса на данный момент, но и могут уловить даже несущественные тенденции к их нарушению. Имея такой чувствительный инструмент прогнозирования, можно заблаговременно вносить необходимые коррективы для сохранения позитивного развития фармацевтического производства.



### Список литературы

1. Yoo J. et al. Industrializing AI/ML during the end-to-end drug discovery process //Current Opinion in Structural Biology. 2023;79:102528. DOI: 10.1016/j.sbi.2023.102528
2. Abourehab M. A. S. et al. Theoretical investigations on the manufacture of drug nanoparticles using green supercritical processing: Estimation and prediction of drug solubility in the solvent using advanced methods //Journal of Molecular Liquids. 2022;368:120559. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.120559
3. Tran K. D. et al. One-sided Shewhart control charts for monitoring the ratio of two normal variables in short production runs //Journal of Manufacturing Processes. 2021;69:273-289. DOI: 10.1016/j.jmapro.2021.07.031
4. Weiß C. H., Testik M. C., Homburg A. On the design of Shewhart control charts for count time series under estimation uncertainty //Computers & Industrial Engineering.2021;157:107331. DOI: 10.1016/j.cie.2021.107331
5. Leoni R. C., Costa A. F. B., Machado M. A. G. The effect of the autocorrelation on the performance of the T2 chart //European Journal of Operational Research. 2015;247(1):155-165. DOI: 10.1016/j.ejor.2015.05.077
6. Mulder P., Morris J., Martin E. B. Computation of the performance of Shewhart control charts //IFAC Proceedings Volumes.2004;37(1): 275-280. DOI: 10.1016/S1474-6670(17)38744-X
7. Khramtsov P. et al. Conjugation of carbon coated-iron nanoparticles with biomolecules for NMR-based assay //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.2019;176:256-264. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.009
8. M.K.D. Manshadi, M. Saadat, M. Mohammadi, M. Shamsi, M. Dejam, R. Kamali, A. Sanati-Nezhad Delivery of magnetic micro/nanoparticles and magnetic-based drug/cargo into arterial flow for targeted therapy Drug Deliv, 25 (1) (2018), pp. 1963-1973. DOI: 10.1080/10717544.2018.1497106
9. Правила GMP при производстве лекарственных препаратов. Мельников А.М. В сборнике: Наука в современном мире. сборник научных трудов по материалам XII Международной научно-практической конференции. Анапа, 2020:17-21.

### References

1. Yoo J. et al. Industriae AI/ML in fine ad finem processus inventionis medicamentorum // Current Opinio in Biologia structuralis. 2023;79:102528. DOI: 10.1016/j.sbi.2023.102528

2. Abourehab M. A. S. et al. Investigationes theoreticae de fabricando medicamentorum nanoparticulorum utentes processus supercritici viridis: Aestimatio et praedictio pharmaci solubilitas in solvendis methodis solvendis // Acta Liquidorum Molecularium. 2022;368: . 120559. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.120559
3. Tran K. D. et al. Una postesque Shewhart chartulae moderationis vigilantia ratio duarum variabilium normalium in brevi productione decurrit // Acta Processuum vestibulum. 2021; 69: 273-289. DOI: 10.1016/j.jmapro.2021.07.031
4. Weiß C. H., Testik M. C., Homburg A. De consilio Shewhart chartæ dicionis pro temporis serie sub estimatione incertae //Computers & Industrial Engineering.2021;157:107331. DOI: 10.1016/j.cie.2021.107331
5. Leoni R. C., Costa A. F. B., Machado M. A. G. Effectus autocorrelatio in persecutione chartæ T2 //European Journal of Operational Research. 2015;247(1):155-165. DOI: 10.1016/j.ejor.2015.05.077
6. Mulder P., Morris J., Martin E. B. Computation of the performance of Shewhart control charts //IFAC Proceedings Volumes. 2004;1:275-280. DOI: 10.1016/S1474-6670(17)38744-X
7. Khramtsov P. et al. Conjugatio carbonis nanoparticulorum ferri-potentium cum biomoleculis pro NMR-substructio // Colloides et superficies B: Biointerfaces.2019;176:256-264. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.009
8. M.K.D. Manshadi, M. Saadat, M. Mohammadi, M. Shamsi, M. Dejam, R. Kamali, A. Sanati-Nezhad Partus micro/nanoparticulorum magneticarum et magneticae substructio medicamento/oneraria in fluxum arteriarum pro iaculis curandis medicamentis Deliv.2018; 25 (1):1963-1973. DOI: 10.1080/10717544.2018.1497106
9. GMP regit in opificiis medicinalibus. Melnikov A.M. In collectione: Scientia in mundo hodierno. Collectio chartarum scientificarum fundata ex materia XII Internationalium Conferentiarum Scientificarum et practicarum. Anapa, 2020:17-21.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### **Информация об авторах**

**Мельников Александр Михайлович** – студент фармацевтического факультета 4 курса, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3, e-mail: [alexMM2001@yandex.ru](mailto:alexMM2001@yandex.ru). ORCID 0000-0002-9239-4419; SPIN: 9785-0006

**Попугайло Михаил Владимирович** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3, e-mail: [pathophis@yandex.ru](mailto:pathophis@yandex.ru). ORCID 0000-0003-4820-5964; SPIN: 3268-9841

#### **Information about authors**

**Melnikov Alexander Mikhailovich** - 4th year student of the Faculty of Pharmacy, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repina 3, e-mail: [alexMM2001@yandex.ru](mailto:alexMM2001@yandex.ru). ORCID 0000-0002-9239-4419; SPIN: 9785-0006

**Popugailo Mikhail Vladimirovich** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repina 3, e-mail: [pathophis@yandex.ru](mailto:pathophis@yandex.ru). ORCID 0000-0003-4820-5964; SPIN: 3268-9841

Статья получена: 01.04.2023 г.  
Принята к публикации: 28.06.2023 г.