

УДК 615.45:615.012/.014

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.24>

## ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНІВ КАЛІЮ ЙОДИДУ ДЛЯ ЙОДНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАДІАЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ

**Шостак Тетяна Андріївна,**кандидат фармацевтичних наук,  
асистент кафедри технології ліків і біофармаціїЛьвівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
ORCID: 0000-0002-9679-0400**Білоус Світлана Богданівна,**доктор фармацевтичних наук, професор,  
завідувач кафедри технології ліків і біофармаціїЛьвівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
ORCID: 0000-0002-0746-7696**Олійник Сергій Петрович,**кандидат фармацевтичних наук, консультант  
Фармацевтичної компанії «Нобель-Україна»

ORCID: 0000-0003-1034-4918

**Олійник Петро Володимирович,**доктор фармацевтичних наук, професор,  
кафедра медицини катастроф і військової медициниЛьвівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
ORCID: 0000-0003-2572-5246

Метою роботи є розроблення технологічних інструкцій на екстемпоральне виготовлення розчинів калію йодиду для проведення йодної профілактики радіаційних уражень у дорослих і дітей у разі радіаційних аварій. Застосування йодної профілактики спрямоване на попередження поглинання радіоактивних ізотопів йоду щитоподібною залозою. Аналіз асортименту лікарських засобів, які містять калію йодид, показав відсутність на українському фармацевтичному ринку препаратів калію йодиду для захисту новонароджених та дітей до трьох років від радіаційних уражень щитовидної залози. Зареєстровані препарати калію йодиду призначені для лікування захворювань щитовидної залози та профілактики йодного дефіциту і містять дозу стабільного йоду 100–200 мкг, що є недостатнім для профілактики радіаційних уражень, оскільки рекомендована доза калію йодиду для профілактики радіаційного ураження і доза калію йодиду для профілактичного застосування при екологічній недостатності мікроелемента відрізняються у 500–1000 разів. Тому у разі виникнення масштабних радіаційних аварій на ядерних об'єктах України в результаті бойових дій військ агресора актуальним є екстемпоральне виготовлення розчинів калію йодиду. Розчини калію йодиду мають низку переваг перед іншими лікарськими формами, зокрема зручність використання, рівномірність і швидкість всмоктування лікарських речовин, точність дозування тощо. Оскільки у разі виникнення радіаційних аварій необхідне серійне виготовлення розчинів калію йодиду як внутрішньоаптечних заготовок, у результаті досліджень розроблено технологічні інструкції для виготовлення розчину калію йодиду 0,65% і розчину калію йодиду 0,32% стерильного в умовах аптек відповідно до вимог сучасних нормативних документів.

**Ключові слова:** радіаційна аварія, технологічна інструкція, розчин калію йодиду, екстемпоральне виготовлення.

### **Tetyana Shostak, Svitlana Bilous, Serhiy Oliinyk. Extemporal production of potassium iodide solutions for iodine prevention of radiation lesions**

The purpose of this work was to develop technological instructions for the extemporaneous production of potassium iodide solutions for iodine prevention of radiation injuries in adults and children in case of radiation accidents. The use of iodine prophylaxis is aimed at preventing the absorption of radioactive isotopes of iodine by the thyroid gland. An analysis of the range of medicinal products containing potassium iodide showed the absence of potassium iodide preparations on the Ukrainian pharmaceutical market to protect newborns and children up to 3 years of age from radiation damage to the thyroid gland. Registered potassium iodide preparations are intended for the treatment of thyroid diseases and the prevention of iodine deficiency and contain a dose of stable iodine of 100–200 µg, which is insufficient for the

prevention of radiation damage, since the recommended dose of potassium iodide for the prevention of radiation damage and the dose of potassium iodide for preventive use in environmental microelement deficiencies differ by 500–1000 times. Therefore, in cases of large-scale radiation accidents at nuclear facilities of Ukraine as a result of hostilities of the aggressor's troops, extemporaneous production of potassium iodide solutions is relevant. Potassium iodide solutions have a number of advantages over other dosage forms, including ease of use, uniformity and speed of absorption of medicinal substances, dosage accuracy, etc. Since, in the event of radiation accidents, it is necessary to serially manufacture potassium iodide solutions as in-pharmacy preparations, as a result of research, technological instructions have been developed for the manufacture of a sterile 0.65% potassium iodide solution and a 0.32% potassium iodide solution in pharmacies in accordance with the requirements of modern regulatory documents.

**Key words:** radiation accident, technological instruction, potassium iodide solution, extemporaneous production.

**Вступ.** Профілактика радіаційних уражень за допомогою препаратів стабільного йоду є захисним заходом, що входить у план загального реагування на радіаційну аварію [1]. Застосування йодної профілактики спрямоване на попередження поглинання радіоактивних ізотопів йоду щитоподібною залозою [1–4]. Аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ), які містять калію йодид (КІ), показав відсутність на українському фармацевтичному ринку препаратів КІ для захисту новонароджених та дітей до трьох років від радіаційних уражень щитовидної залози. Зареєстровані препарати КІ призначені для лікування захворювань щитовидної залози та профілактики йодного дефіциту і містять дозу стабільного йоду 100–200 мкг, що є недостатнім для профілактики радіаційних уражень, оскільки рекомендована доза калію йодиду для профілактики радіаційного ураження і доза калію йодиду для профілактичного застосування за екологічної недостатності мікроелемента відрізняються у 500–1000 разів [5]. Тому у разі виникнення масштабних радіаційних аварій на ядерних об'єктах України актуальним є екстемпоральне виготовлення розчинів калію йодиду.

**Мета роботи.** Метою роботи є розроблення технологічних інструкцій на екстемпоральне виготовлення розчинів калію йодиду для проведення йодної профілактики радіаційних уражень у дорослих і дітей у разі радіаційних аварій.

**Матеріали і методи.** Для досягнення поставленої мети проведено огляд вітчизняних і зарубіжних наукових джерел та нормативно-правових актів. Під час виконання дослідження застосовували методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння та узагальнення.

**Результати та їх обговорення.** Проведення йодної профілактики радіаційних уражень регулюється Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09 березня 2021 р. № 408 «Регламент щодо проведення йодної профілактики у разі виникнення радіаційної аварії» [1]. Проте даний документ не визначає способи дозування калію йодиду як засобу профілактики радіаційних уражень для різних вікових категорій населення. Відповідно до

вимог даного Наказу, у разі виникнення радіаційних аварій схеми видачі препаратів КІ повинні розраховуватися та уточнюватися під час проведення практичних занять та тренувань територіальних підсистем єдиної системи цивільного захисту.

Керуючись рекомендаціями міжнародних організацій (МАГАТЕ, ВООЗ, FDA) щодо дозування калію йодиду [2–4], у разі отримання повідомлення про радіаційну аварію аптекам із правом екстемпорального виготовлення лікарських засобів доцільно виготовляти розчини КІ для профілактики радіаційних уражень у дітей різного віку за такими прописами: Sol. Kalii iodidi 0,65% – 100 ml та Sol. Kalii iodidi 0,32% – 10 ml. Sterilisa!, що дасть змогу в домашніх умовах його дозувати по 1 або 2 чайній ложці для дітей відповідного віку. Виготовлення розчину КІ з концентрацією 0,32% повинно проводитися в асептичних умовах або з використанням ламінарного боксу, оскільки ЛЗ для новонароджених мають бути стерильними [7].

Дана лікарська форма має низку переваг перед іншими лікарськими формами, зокрема зручність використання, рівномірність і швидкість всмоктування лікарських речовин, точність дозування тощо. Активний фармацевтичний інгредієнт КІ є у достатній кількості на фармацевтичному ринку України, тому виготовлення розчинів із даним активним фармацевтичним інгредієнтом не буде проблемним.

Оскільки у разі виникнення радіаційних аварій необхідне серійне виготовлення розчинів КІ 0,65% та 0,32% як внутрішньоаптечних заготовок, то для їх виготовлення, відповідно до нормативних документів, які регулюють виготовлення (виробництво) ЛЗ в умовах аптек, необхідні попереднє розроблення та затвердження в установленому порядку технологічних інструкцій [6–8].

Нами розроблено технологічні інструкції для виготовлення розчину КІ 0,65% і розчину КІ 0,32% стерильного в умовах аптек відповідно до вимог сучасних нормативних документів. Приготування розчинів проводиться відповідно до вимог стандартів «Вимоги до виготовлення нестерильних

лікарських засобів в умовах аптеки» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», затверджених Наказом МОЗ України № 398 від 01.07.2015 [7; 8]. Виготовлення ЛЗ в умовах аптек висуває вимоги до приміщень та обладнання, технологічного процесу, персоналу, документації, виробничих записів, системи відливу лікарських препаратів.

Технологічна інструкція виготовлення і контроль якості розчину КІ 0,65% для внутрішнього застосування в умовах аптеки полягають у такому:

#### Характеристика готового продукту

Розчин КІ 0,65% для внутрішнього застосування 10 л.

*Склад:* калію йодиду 65,0 г; води очищеної 10 л.

Безколірна прозора рідина без запаху, рН 5,0–7,0.

Уміст КІ в 1 мл розчину становить 0,00605–0,00695 г.

Відпускають у флаконах із темного скла по 100 мл, що закручуються кришками з прокладками. Зберігають у захищеному від світла місці при кімнатній температурі, термін зберігання – 10 днів. Розчин КІ 0,65% для внутрішнього застосування використовують для проведення профілактики радіаційних уражень для різних вікових категорій населення у таких дозуваннях (табл. 1).

**Технологічний процес** складається з таких етапів: підготовчі роботи; приготування розчину; проціджування і фасування розчину; контроль готової продукції; оформлення до відпуску.

**Підготовчі роботи.** Прибирання приміщення, підготовка персоналу проводиться згідно з чинним Наказом № 275 від 15.05.2006 «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптекних закладів» [9]. Допоміжний матеріал, ємність для приготування розчину, мірні колби, циліндри, лійки, фільтри, тароукпорюючі засоби миються і обробляються згідно з Наказом МОЗ України № 275 від 15.05.2006. Для одержання розчину КІ 0,65% для внутрішнього застосування використовують КІ, який відповідає вимогам ДФУ. КІ – порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний

у гліцерині, розчинний у 96% етанолі. Бруттоформула калію йодиду КІ. М.м. 166,0.

**Приготування розчину.** Розчин калію йодиду 0,65% готують масооб'ємним методом. У мірний посуд на 10 л вносять 2/3 об'єму води очищеної, додають КІ, перемішують до повного розчинення і доводять водою очищеною до 10 л, перемішують. Розчин контролюють на якісний, кількісний уміст КІ і рН розчину.

#### Ідентифікація

1) Графітову паличку, змочену у розчині препарату, вносять у безколірне полум'я спиртової горілки, полум'я забарвлюється у фіолетовий колір.

2) 2 мл розчину підкислюють азотною кислотою розведеною, додають 0,4 мл срібла нітрату, перемішують і відстоюють до утворення світло-жовтого сирнистого осаду. Додають 1,5 мл розчину аміаку, осад не розчиняється.

**Кількісне визначення.** У колбу для титрування відміряють 10,0 мл розчину калію йодиду, вносять 1 мл розчину ацетатної кислоти та 0,15 мл розчину еозину. Суміш титрують 0,0500 н. розчином срібла нітрату до забарвлення титрованої суміші в рожевий колір (при цьому осад срібла йодиду набуває рожевого забарвлення й осідає на дно колби). За бюреткою визначається об'єм витраченого титранту ( $V_{AgNO_3}$ ). Концентрацію калію йодиду (%) у виготовленому розчині проводять за формулою:

$$\% (KI) = \frac{V_{AgNO_3} \cdot C_N \cdot K_n \cdot 0,166 \cdot 100\%}{10},$$

де:  $V_{AgNO_3}$  – об'єм розчину титранту, що прореагував, мл;

$C_N$  – нормальна (молярна) концентрація розчину титранту;

$K_n$  – коефіцієнт поправки розчину титранту, встановлений методом стандартизації;

0,166 г/мл – уміст КІ в 1 мл 1 N (1 M) розчину;

10 – об'єм розчину калію йодиду, взятий на титрування, мл.

**Визначення рН** розчину проводять за допомогою рН-метра. рН розчину КІ 0,65% – 5,0–7,0 (допустимі відхилення  $\pm 0,05$ ).

Таблиця 1

Дозування розчину калію йодиду 0,65%

Вікова група	Доза йоду, мг	Доза КІ, мг	Розчин КІ 0,65% – 100 мл
Дорослі та діти від 12 років	100	130	20 мл (4 чайні лож.)
Діти (від 3 до 12 років)	50	65	10 мл (2 чайні лож.)
Діти (від 1 місяця до 3 років)	25	32	5 мл (1 чайна лож.)
Немовлята (від народження до 1 місяця)	12,5	16	-

**Проціджування і фасування розчину.** За задовільного результату аналізу розчин проціджують за допомогою ватно-марлевого фільтру. Проціджування розчину поєднують з одночасним розливом його в підготовлені скляні флакони з темного скла. Розчин КІ 0,65% фасують по 100 мл. Флакони закривають кришками з прокладками. Відхилення, допустиме в загальному об'ємі рідкої лікарської форми від номінального об'єму 100 мл, становить  $\pm 3\%$ . Контролюють вибірково п'ять флаконів із кожної серії шляхом вимірювання об'єму розчину мірним циліндром.

**Контроль готової продукції.** Із кожної серії розчину відбирають один флакон для контролю за всіма фізико-хімічними показниками. Визначають зовнішній вигляд розчину, рН, проводять ідентифікацію та кількісне визначення калію йодиду.

**Оформлення до відпуску.** Флакони з розчинами оформляють до відпуску етикетками «Внутрішнє», «Берегти від дітей», «Зберігати в захищеному від світла місці» відповідно до діючих правил оформлення ліків в аптеках.

Технологічна інструкція виготовлення і контроль якості розчину КІ 0,32% стерильного в умовах аптеки полягають у такому:

#### **Характеристика готового продукту**

Розчин КІ 0,32% для внутрішнього застосування 1 л.

*Склад:* калію йодиду 3,2 г; води очищеної 1 л.

Безколірна прозора рідина без запаху, рН 5,0–7,0.

Уміст КІ в 1 мл розчину становить 0,00295–0,00345 г.

Відпускають у флаконах із прозорого скла по 10 мл, закритих гумовими корками під обкатку алюмінієвими ковпачками. Зберігають у захищеному від світла місці при кімнатній температурі, термін зберігання – 30 днів. Розчин КІ 0,32% стерильний для внутрішнього застосування використовують для проведення профілактики радіаційних уражень для дітей до трьох років у таких дозуваннях (табл. 2).

**Технологічний процес** складається з таких етапів: підготовчі роботи; приготування розчину; проціджування і фасування розчину; стерилізація

розчину; контроль готової продукції; оформлення до відпуску.

**Підготовчі роботи.** Прибирання приміщення, підготовка персоналу проводиться згідно з чинним Наказом № 275 від 15.05.2006 «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів». Допоміжний матеріал, ємність для приготування розчину, мірні колби, циліндри, лійки, фільтри, тароукупорюючі засоби миються, обробляються і стерилізуються згідно з Наказом МОЗ України № 275 від 15.05.2006. Для одержання розчину КІ 0,32% стерильного використовують КІ, який відповідає вимогам ДФУ.

**Приготування розчину.** Приготування розчину проводиться в асептичних умовах або з використанням ламінарного боксу. Розчин КІ 0,32% стерильний готують масооб'ємним методом. У мірний посуд на 1 л вносять 2/3 об'єму води очищеної, додають КІ, перемішують до повного розчинення і доводять водою очищеною до 1 л, перемішують. Розчин контролюють на якісний, кількісний уміст КІ і рН розчину.

**Ідентифікація.** Ідентифікацію розчину КІ 0,32% проводять аналогічно ідентифікації розчину КІ 0,65%.

**Кількісне визначення** розчину КІ 0,32% проводять аналогічно розчину КІ 0,65%. Визначення рН розчину проводять за допомогою рН-метра. рН розчину КІ 0,32% – 5,0–7,0 (допустимі відхилення  $\pm 0,05$ ).

**Проціджування і фасування розчину.** За задовільного результату аналізу розчин фільтрують через стерильний складчастий паперовий фільтр зі жмутиком стерильної довговолонистої вати. Фільтрування розчину поєднують з одночасним розливом його у підготовлені стерильні флакони з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками, перевіряють на відсутність механічних включень. Розчин КІ 0,32% фасують по 10 мл. Закривають алюмінієвими ковпачками під обкатку. Відхилення, допустиме в загальному об'ємі рідкої лікарської форми від номінального об'єму 10 мл, становить  $\pm 8\%$ .

**Стерилізація розчину.** За допомогою закаточної машини флакони з розчином закривають і сте-

Таблиця 2

Дозування стерильного розчину калію йодиду 0,32%

Вікова група	Доза йоду, мг	Доза КІ, мг	Розчин КІ 0,32%- 10 мл
Діти (від 1 місяця до 3 років)	25	32	10 мл (2 чайні лож.)
Немовлята (від народження до 1 місяця)	12,5	16	5 мл (1 чайна лож.)

рилізують в автоклавах парою під тиском 1,1 атм. при температурі 121°C протягом 8 хв.

**Контроль готової продукції.** Усі флакони із серії розчину контролюються на відсутність механічних домішок. Із кожної серії розчину відбирають один флакон для контролю за всіма фізико-хімічними показниками. Визначають зовнішній вигляд розчину, рН, проводять ідентифікацію та кількісне визначення калію йодиду.

**Оформлення до відпуску.** Флакони з розчинами оформляють до відпуску етикетками «Сте-

рильно», «Внутрішнє», «Берегти від дітей», «Зберегти в захищеному від світла місці» відповідно до діючих правил оформлення ліків в аптеках.

**Висновок.** Розроблення та затвердження в установленому порядку технологічних інструкцій на виготовлення і контроль якості розчинів калію йодиду 0,65% та 0,32% стерильного в умовах аптек дадуть змогу швидко забезпечити екстемпоральне виготовлення засобів для проведення профілактики радіаційних уражень у дорослих і дітей різного віку у разі виникнення радіаційної аварії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Регламент щодо проведення йодної профілактики у разі виникнення радіаційної аварії : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 березня 2021 р. № 408. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0526-21#Text>
2. PAG Manual: Protective Action Guides and Planning Guidance for Radiological Incidents. U.S. Environmental Protection Agency, 2017. Washington, DC 20460. URL: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa\\_pag\\_manual\\_final\\_revisions\\_01-11-2017\\_cover\\_disclaimer\\_8.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa_pag_manual_final_revisions_01-11-2017_cover_disclaimer_8.pdf)
3. Guidance. Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies. Docket Number: FDA-200-D-1403., 2001. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/potassium-iodide-thyroid-blocking-agent-radiation-emergencies>
4. Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning and responding to radiological and nuclear emergencies. WHO, 2017. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259510/9789241550185-eng.pdf?sequence=1>
5. Вороненко Д.В., Шостак Т.А., Білоус С.Б., Олійник П.В. Обґрунтування фармацевтичного розроблення лікарського засобу для проведення йодної профілактики радіаційних уражень у дітей. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1(53). С. 14–20.
6. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5:2015. Київ, 2015. 109 с.
7. Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6:2015. Київ, 2015. 76 с.
8. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/337625\\_497578](https://zakononline.com.ua/documents/show/337625_497578)
9. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів : Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06#Text>

#### REFERENCES

1. Rehlament shchodo provedennia yodnoi profilaktyky u razi vynyknnennia radiatsiinoi avarii..[ Regulations on iodine prophylaxis in the event of a radiation accident ] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 09 bereznia 2021 roku № 408 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0526-21#Text> [In Ukrainian]
2. PAG Manual: Protective Action Guides and Planning Guidance for Radiological Incidents. U.S. Environmental Protection Agency, 2017. Washington, DC 20460. URL: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa\\_pag\\_manual\\_final\\_revisions\\_01-11-2017\\_cover\\_disclaimer\\_8.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa_pag_manual_final_revisions_01-11-2017_cover_disclaimer_8.pdf)
3. Guidance. Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies. Docket Number: FDA-200-D-1403., 2001. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/>
4. Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning and responding to radiological and nuclear emergencies. WHO, 2017. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259510/9789241550185-eng.pdf?sequence=1>
5. Voronenko D.V., Shostak T.A., Bilous S.B., Oliinyk P.V. Obgruntuvannia farmatsevychnoi rozrobky likarskoho zasobu dlia provedennia yodnoi profilaktyky radiatsiinykh urazhen u ditei. [Rationale for the pharmaceutical development of a medicinal product for iodine prophylaxis of radiation lesions in children] *Farmatsevychnyi chasopys*. 2020. № 1 (53). S. 14 – 20. [In Ukrainian]
6. Nastanova «Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek» [Requirements for the manufacture of non-sterile medicinal products in pharmacies] ST-N MOZU 42 – 4.5:2015. Kyiv. 2015. 109 s. [In Ukrainian]
7. Nastanova «Vymohy do vyhotovlennia sterylnykh i aseptychnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek» [Requirements for the manufacture of sterile and aseptic medicinal products in pharmacies] ST-N MOZU 42 – 4.6:2015. Kyiv. 2015. – 76 s. [In Ukrainian]
8. Pro zatverdzhennia Pravyly vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh. [On the approval of the Rules for production (manufacturing) and quality control of medicinal products in pharmacies.] Nakaz MOZ Ukrainy № 812 vid 17.10.2012 r. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/337625\\_497578/](https://zakononline.com.ua/documents/show/337625_497578/) [In Ukrainian]
9. Pro zatverdzhennia Instruksii iz sanitarно-protyepidemichnoho rezhymu aptechnykh zakladiv. [ On the approval of the Instructions on the sanitary and anti-epidemic regime of pharmacy establishments.] Nakaz MOZ Ukrainy № 275 vid 15.05.2006 r. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06#Text>. [In Ukrainian]