



5. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Дмитрий Станиславович Янковский. – К. : Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

6. Кольбаева Х.Б. Разработка составов и технологии вагинальных лекарственных форм противовоспалительного и ранозажив-

ляющего действия : автореф. дис. к-та фармац. наук: 15.00.01 / Х.Б. Кольбаева. – М., 1993. – 21 с.

7. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації / [Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В. П. та ін.]. – Київ, 2004. – 39 с.

Відомості про авторів:

Калужная Ольга Сергіївна, аспірант кафедри біотехнології НФаУ з відривом від виробництва (2006). Тел.служ. – 706 – 47 – 87, тел. дом. 719 – 91 – 42.

Стрельников Леонід Семенович, доктор фармацевтичних наук (1992), професор (1994), завідувач кафедри біотехнології НФаУ. Тел.служ. 706 – 47 – 87, тел. дом. 94 – 48 – 81.

Стрілець Оксана Петрівна, кандидат фармацевтичних наук (2001), доцент кафедри біотехнології (2004). Тел.служ. 706 – 47 – 87.

Кабачний Геннадій Іванович, кандидат фармацевтичних наук (1980), доцент кафедри біотехнології (2008). Тел.служ. 706 – 47 – 87.

Адреса для листування: 61002, Україна, м.Харків, вул. Мельникова, 12 службовий телефон: 706 – 47 – 87.

УДК 615.21.3.074:543

И.М. Кейтлин¹, А.В. Мазулин², Г.В. Падалко¹, В.П. Рева¹

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК. СООБЩЕНИЕ 3 ПРАВИЛЬНОСТЬ И ТОЧНОСТЬ

¹Запорожская областная государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств,

²Запорожский государственный медицинский университет,

Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств

Ключові слова: валидація, правильність, точність, критерій оцінки, відносне стандартне відхилення.

Ключевые слова: валидация, правильность, точность, критерий оценки, относительное стандартное отклонение.

Key words: validation, accuracy, precision, acceptance criteria, relative standard deviation.

Розглянуто дві характеристики валидації аналітичних методик – правильність і точність, як для кількісного визначення діючих речовин, так і для визначення домішок, рекомендовано критерії оцінки.

Рассмотрены две характеристики валидации аналитических методик - правильность и точность, как для количественного определения действующих веществ, так и для определения примесей, рекомендованы критерии оценки.

Two characteristics of validation of analytical methods were considered. They are the accuracy and precision. The consideration concerned as well assay and impurities degradation determination. The acceptance criteria are recommended.

К як уже описано в повідомленнях 1 і 2 по темі «Валидация аналитических методик», валидация аналитических методов состоит в определении точности, воспроизводимости, чувствительности, межлабораторной воспроизводимости, линейности и других характеристик аналитических методов [1], [2].

Характеристики метода, используемые в валидации, определяются мировыми фармакопеями как следующие:

Accuracy - Правильность

Precision - Точность

Specificity - Специфичность, избирательность

Detection Limit - Предел обнаружения

Quantitation Limit - Предел количественного определения

Linearity - Линейность

Range - Диапазон применения

Кроме Фармакопейных, применяются также нефармакопейные характеристики:

Robustness - Надежность, устойчивость, стойкость

Stability of sample and Standard solutions -

Стабильность (устойчивость во времени) растворов образца и стандарта

Прежде чем приступать к валидации, составляется валидационный протокол, где описываются все требования предстоящей валидации метода (применяется термин «будет выполнено»). Этот протокол утверждается и является планом валидации. Любое отклонение от требований СОП должно быть аргументировано.

Данная статья посвящена валидации метода количественного определения и определения примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в

лекарственной форме. Также подлежат валидации все другие методы (растворение, равномерность содержания и др.)

Accuracy - Правильность аналитического метода характеризует соотношение результатов, полученных данным методом, к истинному значению (или к справочной величине).

Существует 2 категории определения правильности аналитического метода:

1. Для методов количественного определения.

2. Для методов определения примесей.

Для методов количественного определения правильность оценивается тремя измерениями при каждой из трех концентраций: 70%, 100% и 130% от рабочей концентрации.

Правильность при количественном определении компонентов в лекарственных формах там, где есть стадия экстракции, проводится данным методом с определенным количеством плацебо (смесь неактивных ингредиентов), к которому добавлены известные количества анализируемого вещества при 70%, 100% и 130% от номинальной концентрации (три измерения при каждой концентрации).

Accuracy (Правильность) рассчитывается следующим образом:

Найденная концентрация x 100%

Рассчитанная концентрация

$$\text{Найденная концентрация} = \frac{\text{Сигнал образца} \times \text{Концентр. стандарта}}{\text{Среднее значение сигнала стандарта}}$$

Рассчитанная навеска образца (mg)

$$\text{Рассчитанная концентрация} = \frac{\text{навеска образца (mg)}}{\text{объем р-ра образца (ml) \times \text{разведение}}$$

Accuracy (Правильность) - среднее из 3-х измерений при каждой концентрации, рекомендованные пределы 97.0 - 103.0%.*

* *Примечание.* Здесь и далее приводятся значения, рекомендованные мировой литературой, которые не могут приниматься как обязательные. Приведенные критерии оценки носят рекомендательный характер.

Для методов определения примесей правильность оценивается добавлением к образцу известного количества примесей при 3-х различных концентрациях: 80%, 100% и 120% от указанного в спецификации (три измерения при каждой концентрации).

Таблица 1

Критерий оценки:

Спецификация (в %)	Accuracy (Правильность) (в %)
≤0.05	80.0-120.0
0.051 - 0.50	85.0-115.0
0.51-2.0	90.0-110.0

Однако данные литературы также предлагают несколько иные критерии, которые обобщены в нижеприведенной таблице. Оценка правильности в зависимости от концентрации активного компонента в анализируемом образце.

Таблица 2

Активный компонент %	Средний отклик, %
100	98 – 102
≥10	98 – 102
≥1	97 – 103
≥0,1	95 – 105
0,01	90 – 107
0,001	80 – 110
0,0001	80 – 110
0,00001	60 – 115
0,000001	40 – 120

Precision (Точность) выражает степень разброса результатов для серии измерений, выполненных по данной методике на различных пробах одного и того же однородного образца [5]. Точность может рассматриваться на трех уровнях:

- повторяемость (Repeatability),
- внутрилабораторная точность (Intermediate precision) и
- воспроизводимость (Reproducibility).

Повторяемость (Repeatability) - характеризует точность методики при выполнении ее в одних и тех же условиях, в одной лаборатории в течение сравнительно короткого промежутка времени, используя одно и то же оборудование и выполнение одним и тем же аналитиком.

Точность аналитической методики обычно характеризуется величиной относительного стандартного отклонения (RSD).

А) Для определения примесей/продуктов разложения. Должно быть проведено 9 определений, охватывающих указанный интервал концентраций (т.е. 3 различные концентрации, каждая трижды). Описанный в литературе критерий оценки приведен в следующей таблице:

Таблица 3

Уровень концентрации (%)**	RSD (%)
<0.05	≤30
0.05-0.50	≤20
0.51-2.0	≤15

**подходит только для концентраций равных или выше предела количественного содержания.

Б) Для количественного определения.

Должно быть проведено 6 определений при 100% рабочей концентрации. Основным критерий оценки - относительное стандартное отклонение (RSD).

Описанные в литературе значения $RSD \leq 3.0\%$ рекомендуются для 6 измерений количественного содержания главного анализируемого вещества.

Однако данные литературы [3], [4] также предлагают несколько иные критерии, которые обобщены в нижеприведенной таблице.

Данные оценки точности как функции концентрации анализируемого компонента.

Таблица 4

Содержание анализируемого компонента, %	Относительное стандартное отклонение (RSD)
100	1,3
10	2,8
1	2,7
0,1	3,7
0,01	5,3
0,001	7,3
0,0001	11,0
0,00001	15,0
0,000001	21,0
0,0000001	30,0

2. Внутрилабораторная точность (Intermediate precision) характеризует влияние внутрилабораторных вариаций: разные дни, разные аналитики, разное оборудование.

Демонстрируется 6-ю определениями тех же самых образцов, как и в повторяемости, но в другой день, другим



аналитиком, на другом приборе [6], [7].

Критерий оценки:

а) абсолютная разность между количественным содержанием главного действующего вещества, полученным в «Повторяемости» и в испытаниях «Внутрилабораторная точность» не должна быть $>4.0\%$ *(см. Примечание) (для лекарственных форм).

б) абсолютная разность между количественным содержанием каждой примеси, полученным обеими аналитическими группами, должна быть запротоколирована и обсуждена на основании научного опыта.

3. Воспроизводимость (Reproducibility) - характеризует точность межлабораторного эксперимента.

Демонстрируется 6-ю определениями тех же самых образцов, как и в «Повторяемости», но другой аналитической группой или в другой лаборатории (т.е. характеризует точность в межлабораторном эксперименте).

Критерий оценки:

а) абсолютная разность между количественным содержанием главного действующего вещества, полученным обеими аналитическими группами не должна превышать 4.0% для лекарственных форм *(см. примечание);

б) абсолютная разность между количественным содержанием

каждой примеси, полученным обеими аналитическими группами, должна быть запротоколирована и обсуждена на основании научного опыта.

Примечание: точность (precision) может быть продемонстрирована или на основании данных внутрилабораторной точности (Intermediate precision), либо на основании данных воспроизводимости (Reproducibility).

ЛИТЕРАТУРА

1. The United States Pharmacopoeia /The National Formulary XXVII./19. — 2004. — P. 2622—2625.

2. AOAC Peer Verified methods Program, Manual on policies and procedures, Arlington, VA, 1993. — Nov. Development Pharmaceuticals and Process Validation: Directive 75/318/EEC — 1998. — April.

3. Development Pharmaceuticals and Process Validation: Directive 75/318/EEC - 1998. — April.

4. EURACHEM Guidance Document No. 1/WELAS Guidance Document No. WGD 2: Accreditation for chemical laboratories: Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of standards and ISO / IEC Guide 25, — 1993.

5. Guidelines for submitting samples and analytical data for method validation / US FDA. — Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics Department of Health and Human Services, Feb. 1987.

6. General principles of validation / US FDA. — Rockville, MD, Center for Drug and Research (CDER). — May 1987.

7. Guidance for Industry. Analytical Procedure and Methods Validation // Draft Guidance. FDA, CDER, CBER. — August 2000.

Сведения об авторах: Кейтлин И.М., кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств; Мазулин А.В. — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского Государственного медицинского университета; кандидат юридических наук Падало Г.В. - начальник Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, Главный государственный инспектор Украины по контролю качества лекарственных средств, Рева В.П., кандидат экономических наук, доцент, исполняющий обязанности начальника Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

Адрес для переписки: Кейтлин Илья Михайлович 69050, г.Запорожье, ул. Складская 4, Запорожская областная Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств. Тел. 8-(0612)-89-00-33. E-mail: Keytlin@list.ru

УДК 615.214:547.857.4

И.В. Киреев, Б.А. Самура

ВЛИЯНИЕ ФУКСАМЕТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ПИТУИТРИНОВОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: *фуксамет, пітуїтринова гіпертензія.*

Ключевые слова: *фуксамет, питуитриновая гипертензия.*

Key words: *fixamet, pituitary hypertension.*

Проведено вивчення курсового призначення фуксамету, яке нормалізувало артеріальний тиск у дослідках з експериментальною пітуїтриною гіпертензією у кроликів. Гіпотензивний ефект фуксамету супроводжувався зниженням гіперліпопротеїнемії і гіперхолестеринемії, активності гліколізу і вмісту холестерину у печінці, активності досліджуваних ферментів вуглеводно-енергетичного метаболізму у міокарді, гальмуванням гліколізу і зниженням кількості холестерину у стінці аорти. Отримані результати дозволяють рекомендувати фуксамет для вивчення безпеки з перспективою розробки препарату для лікування серцево-судинних захворювань.

Проведено изучение курсового назначения фуксамета, которое нормализовало артериальное давление в опытах с экспериментальной питуитриновой гипертензией у кроликов. Гипотензивный эффект фуксамета сопровождался снижением гиперлипипротенемии и гиперхолестеринемии, активности гликолиза и содержания холестерина в печени, активности исследуемых ферментов углеводно-энергетического метаболизма в миокарде, торможение гликолиза и снижению количества холестерина в стенке аорты. Полученные результаты позволяют рекомендовать фуксамет для изучения безопасности с перспективой разработки препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

The study of course application of fuxamet was carried out. It normalized blood pressure in experiences with experimental pituitary hypertension by rabbits. Hypotensive effect of fuxamet accompanied by decrease of hyperlipoproteinemia and hypercholesterinemia, activity of glycolysis and contents of cholesterol in liver, activity of researched enzymes of a carbohydrate-energy metabolism in myocardium, inhibition of glycolysis and decrease of quantity cholesterol in wall of aorta. Obtained results allow to recommend fuxamet for study of safety and creation drugs for treatment of cardiovascular diseases.

В медицинской практике широко применяются производные ксантина, которые обладают многосторонним влиянием на функцию жизненно важных органов [3].

Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, а его прямое действие на кровеносные сосуды сопровождается расслаблением гладкой мускула-