

¹И.М. Кейтлин, ²А.В. Мазулин**ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК (СООБЩЕНИЕ 5).****ЛИНЕЙНОСТЬ И ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ**¹Запорожская областная Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств,²Запорожский Государственный медицинский университет**Ключові слова:** валідація, лінійність, діапазон застосування, квадрат коефіцієнта кореляції, критерій оцінки.**Ключевые слова:** валідация, линейность, диапазон применения, квадрат коэффициента корреляции, критерий оценки.**Key words:** validation, linearity, range, detection limit, quantitation limit, acceptance criteria, coefficient correlation square, relative standard deviation.

Розглянуто деякі основні характеристики валідації аналітичних методик – лінійність та діапазон застосування, методики визначення та рекомендовані критерії оцінки.

Рассмотрены некоторые основные характеристики валидации аналитических методик – линейность и диапазон применения, методики определения и рекомендованные критерии оценки.

Some main characteristics of validation analytical methods were considered. They are: linearity and range. As well, recommended acceptance criteria and methods of determination were considered.

Как уже описано в сообщениях 1, 2, 3 и 4 по теме «Валидация аналитических методик» (№6, 2008; №2, 2009; №3, 2009, №4, 2009), валидация аналитической методики состоит в определении точности, воспроизводимости, чувствительности, межлабораторной воспроизводимости, линейности, специфичности или селективности и других характеристик аналитических методов [1].

Данная статья посвящена рассмотрению особенностей определения линейности концентрации активных ингредиентов и примесей, а также определение диапазона концентрации при проведении валидации аналитического метода.

Linearity and Range – Лінійність і діапазон застосування

Линейность – это способность методики давать величины, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце.

Диапазон применения аналитической методики – это интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце, для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность [2], [3].

А) Определение линейности в интервалах концентраций для проведения количественного определения.

Для проверки этих показателей готовятся 5 стандартных растворов в диапазоне от 50% до 130% номинальной концентрации, требуемой в методе количественного определения.

Указанные стандартные растворы должны быть приготовлены разбавлением из двух различных концентрированных растворов: один более высокой концентрации и второй более низкой концентрации.

Определение величины оптической плотности либо величины хроматографического сигнала каждого раствора проводится один раз.

Величина линейной регрессии вычисляется методом наименьших квадратов для всех результатов. Также должны быть вычислены: квадрат коэффициента корреляции (r^2), точка пересечения с осью координат (y - intercept) и тангенс угла наклона прямой (slope). Могут быть рассчитаны до-

полнительные статистические данные.

Рекомендуемые критерии оценки:

А) квадрат коэффициента корреляции (r^2) линейной регрессии – не менее 0.997 для 5 точек.

Б) отношение (y - intercept/величине сигнала при 100% рабочей концентрации) $\times 100\% - \leq 3.0\%$ [4], [5].

В) Определение линейности в интервалах концентраций, близких к пределу количественного определения (QL).

Линейность должна быть продемонстрирована от величины концентрации предела количественного определения (QL) до концентрации хотя бы в 1.2 раза превышающей величину концентрации на уровне спецификации, например, от 0.1% (QL) до 0.6% (если в спецификации указана величина 0.5%). Готовятся 5 растворов стандартного образца путем разбавления из двух различных концентрированных растворов: один более высокой концентрации и второй при более низкой концентрации.

Определение величины оптической плотности либо величины хроматографического сигнала каждого раствора проводится три раза.

Величина линейной регрессии вычисляется методом наименьших квадратов для всех результатов. Также должны быть вычислены: квадрат коэффициента корреляции (r^2), точка пересечения с осью координат (y - intercept) и тангенс угла наклона прямой (slope). Могут быть рассчитаны дополнительные статистические данные.

Рекомендуемый критерий оценки:

Квадрат коэффициента корреляции (r^2) линейной регрессии должен быть не менее 0.990 для всех измеренных результатов [6], [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. The United States Pharmacopoeia /The National Formulary XXVII./19. — 2004. — P. 2622—2625.
2. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения: Методические указания. – М., 2001.
3. AOAC Peer Verified methods Program, Manual on policies and procedures, Arlington, VA, 1993. – Nov. Development Pharmaceutics and Process Validation: Directive 75/318/EEC – 1998. – April.
4. Development Pharmaceutics and Process Validation: Directive 75/318/EEC - 1998. – April.

5. 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.

6. 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.

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

Сведения об авторах:

Кейтлин И.М., канд. фарм. наук, зав. лаб. Запорожской областной государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

Мазулин А.В., д. фарм. наук, проф., зав. каф. фарм. химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес для переписки: Кейтлин Илья Михайлович, 69050, г.Запорожье, ул. Складская, 4, Запорожская областная государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств.

Тел. 8-(061)-289-00-33.

E-mail: Keytlin@list.ru

УДК 615.012:547.791/792].004.12+615.07

Л.І. Кучеренко

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ І МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛ

Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»

Ключові слова: таблетки «Кардіотрил», стандартизація, тест «Розчинення», кількісне визначення, якість.

Ключевые слова: таблетки «Кардиотрил», стандартизація, тест «Растворение», количественное определение, качество.

Key words: tablets «Cardiotril», standardization, test «Solubility», quantitative determination, quality.

Стандартизований новий лікарський препарат – таблетки «Кардіотрил». Розроблено специфікацію на таблетки «Кардіотрил», а також показники якості згідно вимог та рекомендацій ДФУ. Розроблені методики контролю якості препарату введені в АНД.

Стандартизований новий лікарський препарат – таблетки «Кардиотрил». Разработана спецификация на таблетки «Кардиотрил», а также показатели и критерии качества согласно требованиям и рекомендациям ГФУ. Данные методики контроля качества препарата введены в АНД.

A new medicinal preparation, the pills of Cardiotril, is standardized. Specification for the pills of Cardiotril, and also indexes and criteria of quality according to the requirements and the recommendations of the NFU are developed. These methods of control of quality of preparations are entered into AND.

Відповідно до вимог діючих нормативних документів розроблено специфікацію на новий комбінований лікарський засіб таблетки Кардіотрил.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), що розвивається внаслідок атеросклерозу коронарних артерій, є причиною інвалідності та смертності працездатного населення у всьому світі [2,4,5,7,9,14-16]. В Україні розповсюдження серцево-судинних захворювань зростає, а по смертності від них наша країна знаходиться на одному з перших місць у світі, що обумовлює необхідність використання лікарями сучасних та ефективних методів їх лікування і профілактики. Клінічні форми ІХС різноманітні, але частіше ця хвороба проявляється в вигляді стабільної стенокардії (СС). Середня розповсюдженість СС в популяції складає 5–7%, смертність хворих СС від серцево-судинних причин на протязі року – близько 2%, щорічна швидкість розвитку не фатального інфаркту міокарда – 3–3,5%.

Головною метою лікування є покращення якості життя пацієнта, профілактика гострого інфаркту міокарда, що веде до зниження смертності. Розробка та створення нових, високоефективних антиангінальних протиішемічних препаратів має велику медико-соціальну значущість. Такі дослідження особливо актуальні для нашої країни, тому що арсенал вітчизняних препаратів терапії ішемічної хвороби серця вкрай недостатній.

В результаті таких досліджень [1,3,8,10-13], з'явився новий, потенційний оригінальний препарат

– «Кардіотрил» («Трианол» - бромід 1-(β-фенілетил)-4-(4'-диметиламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазоліа) що проявляє протиішемічну, антиадренергічну, вазодилататорну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та фібринолітичну дію.

Для нового оригінального препарату «Кардіотрил», враховуючи його фізико-хімічні властивості, створено раціональну лікарську форму – таблетки. Кожна таблетка цього лікарського засобу містить 0,02 г кардіотрилу та допоміжні речовини (целюлозу мікрокристалічну, лактози моногідрат, натрію кроскармелозу, магнію стеарат) до одержання таблетки масою 0,2 г. Згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) маса таблеток може коливатись в межах ±5% (0,19-0,21 г). Середня вага отриманих нами таблеток дорівнює від 0,198 до 0,204, що відповідає вимогам ДФУ (Таблиця 1).

МЕТОЮ нашої **РОБОТИ** була розробка специфікації на таблетки «Кардіотрил» з показниками та критеріями якості згідно вимог ДФУ [6] та розробка методів контролю цих показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш важливими показниками якості таблеток є вміст діючої речовини та показник – «Розчинення». Для цього нами розроблено надійні методи визначення вмісту діючої речовини – кардіотрилу в таблетках, а також дуже важливого показника якості – тесту «Розчинення».