

УДК 615.074

Студ. В. Г. Марзан

Науч. рук. доц. Н.И. Заяц

(кафедра физико-химических методов сертификации продукции, БГТУ)

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕНЗИЛОВОГО СПИРТА
В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ «РИНОЛЮКС,
СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ» МЕТОДОМ ВЖХ**

В соответствии с требованиями, которые действуют в фармацевтической отрасли, методики испытаний, используемые на всех стадиях жизненного цикла препарата для контроля установленных показателей качества, должны быть валидированы.

Целью валидации является подтверждение возможности применения методики для осуществления контроля и получение воспроизводимых и достоверных результатов.

При валидации методики измерений выполняются следующие виды работ: получение экспериментальных данных и последующий расчет валидационных характеристик; сравнение полученных валидационных характеристик и показателей точности величин с критическими значениями (критерии приемлемости); выводы о корректности методики. В связи с этим становится очевидной необходимостью формулировки и обоснования критериев приемлемости, без которых валидация лишается точки отсчета, позволяющей утверждать приемлемость либо недопустимость методики измерений.

Цель работы – установление критериев приемлемости для проведения валидации методики количественного определения содержания бензилового спирта в лекарственном средстве (ЛС) «Ринолюкс, спрей назальный 0,65%».

Объектами исследований являлись опытные образцы ЛС «Ринолюкс, спрей назальный 0,65%». Количественное определение бензилового спирта осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Измерения проводили на хроматографе «Agilent» в следующих условиях: колонка размерами 75x4,6 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии P1 с размером частиц 3,5 мкм; температура колонки 35°C; подвижная фаза: ацетонитрил для хроматографии P1 – буферный раствор (50:50; об/об); скорость подвижной фазы: 0,75 мл/мин; детектор спектрофотометрический: длина волны – 215 нм.

В качестве валидационных характеристик были выбраны: специфичность, правильность, диапазон применения, линейность и пре-

цизионность (повторяемость и внутрилабораторная воспроизводимость).

Для валидации специфичности метода необходимо сравнить хроматограммы раствора «основы», который включает в себя все компоненты ЛС без анализируемого вещества. Критерий приемлемости – компоненты «основы» не должны влиять на определение бензилового спирта в ЛС.

Для определения линейности методики испытания в пределах диапазона применения (80–120 % от номинального содержания определяемого вещества) необходимо провести анализ пяти модельных растворов следующих концентраций: 80, 90, 100, 110 и 120 % от номинального содержания определяемого вещества в ЛС, что составляет 1,60; 1,80; 2,00; 2,20; 2,40 мг/см³ бензилового спирта. Методом наименьших квадратов необходимо рассчитать уравнение линейной зависимости $Y_i = bX_i + a$, критерий приемлемости – коэффициент корреляции не менее 0,99 [1].

Для оценки повторяемости необходимо получить результаты 6 параллельных анализов, выполненных на одной серии ЛС, в течение одного дня, в одних и тех же условиях. Критерий приемлемости – относительное стандартное отклонение (*RSD*, %) для количественного определения бензилового спирта не должно превышать 2,0 %.

Внутрилабораторная воспроизводимость оценивается по результатам 6 параллельных анализов одной серии ЛС, проводимых двумя аналитиками в разные дни. Для выявления статистически значимых различий между дисперсиями и средними арифметическими значениями результатов двух серий, полученных в разных условиях, были выбраны критерии Фишера и Стьюдента. Критерии приемлемости – расчетные значения статистических критериев не должны превышать табличных значений для доверительной вероятности 95 % и заданного числа измерений; относительное стандартное отклонение результатов (*RSD* %), полученное в условиях повторяемости, не должно превышать 2,0 % [1].

Для определения правильности методики количественного определения проводятся испытания трех модельных растворов, приготовленных с известным количеством определяемого вещества. Количество выбирается с тем, чтобы покрыть весь диапазон применения методики: 80 %; 100 %; 120 % от номинального содержания, что составляет 1,80; 2,00; 2,20 мг/см³ бензилового спирта, с использованием 6 воспроизведений для каждой концентрации. Критерий приемлемости – процент восстановления должен находиться в пределах от 90,0

% до 110,0 %; смещение результата измерения, отнесенное к абсолютному СКО среднего значения, не должно превышать значения критерия Стьюдента для доверительной вероятности $P = 95$ %.

В таблице приведены результаты расчетов критериев приемлемости методики количественного определения бензилового спирта в ЛС «Ринолюкс спрей назальный 0,65%».

Таблица – Критерии валидации методики (диапазон $D = 1,8-2,2$ мг/см³, допуск содержания $B = \pm 0,2$ мг/см³, $n=6$) для бензилового спирта

Валидационный критерий	Критическое значение
Специфичность “Основа” не оказывает влияния на определение бензилового спирта в растворе.	
Линейность: Остаточное стандартное отклонение $RSD_o \leq 0,32 \cdot B \cdot b / t_{(0,95;n-2)}$ Свободный член $ a \leq \Delta_a = t_{(0,95;n-2)} \cdot RSD_a$ Коэффициент корреляции $r \geq \sqrt{1 - \frac{b \cdot 0,32 \cdot B / t_{(0,95;n-2)}}{RSD_y}}$	$\max RSD_0 = 0,0129$ $\max a = 0,178$ $\min r = 0,99$
Правильность Процент восстановления \bar{Z} , % Критерий Стьюдента	$\bar{Z} = (90 - 110)\%$ $t_{(0,95;5)} = 2,57$
Повторяемость Коэффициент вариации RSD, %	$\max RSD = 2\%$
Внутрилабораторная воспроизводимость Коэффициент вариации RSD, % Критерий Стьюдента Критерий Фишера $F_0 \leq F_{(0,95;f_1;f_2)}$	$\max RSD = 3\%$ $t_{(0,95;10)} = 2,57$ $F_{(0,95;5;5)} = 5,05$

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности/ методические рекомендации по валидации методик анализа лекарственных средств под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гельмана, А.А. Малина, В.В. Косенко, М. Издательство «Спорт и культура-2000», 2007.

2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия лекарственных средств, подготовленное Федеральным союзом фармпроизводителей Германии / Под редакцией В.В.Береговых – М.: Литтерра, 2008. – 132 с.