

**РЕЗУЛЬТАТЫ 12 РАУНДА ПРОГРАММЫ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС**

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА
ПО ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ**

***ДМИТРИЕВА МАРИНА, К. ФАРМ. НАУК,
ЗАВ. СЕКТОРА РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ППТ,
ТЕЛ. +38 (057) 7190602***

DMITRIEVA@PHUKR.KHARKOV.UA

WWW.SPNU.ORG

18 февраля 2016, г. Киев

ЦЕЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ

- обеспечение получения достоверных результатов при идентификации препарата по относительной плотности в лабораториях контроля качества лекарственных средств;
- предоставление участникам необходимой информации для выявления проблем и усовершенствования их работы при определении относительной плотности.

ЗАДАЧИ ТЕСТИРОВАНИЯ

- определить относительную плотность тестового образца (ТО) изопропилового спирта в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ/ЕФ 2.2.5;
- представить результаты определения путем заполнения формы протокола.

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

- Методика показателя «Идентификация А. Относительная плотность» монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».
- Данная методика предусматривает проведение анализа в соответствии с требованиями общей статьи 2.2.5 ГФУ/ЕФ и требованиями принятой лабораторной практики.

ТЕСТОВЫЕ ОБРАЗЦЫ

В качестве ТО для проведения тестирования по данному показателю была выбрана субстанция изопропилового спирта, соответствующая требованиям монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт» по показателю «Идентификация А. Относительная плотность».

Аттестация ТО изопропилового спирта проведена по методике монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».

Относительную плотность ТО изопропилового спирта определяли двумя методами – пикнометрически и с помощью денситометра.

Подтверждена однородность и стабильность тестовых образцов, а также установлено приписное значение относительной плотности ТО изопропилового спирта, которое составило 0.7873.

Данная величина находится в регламентируемых фармакопейной монографией пределах – 0.785-0.789, то есть **результат идентификации ТО изопропилового спирта по показателю относительная плотность положительный.**

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Заключение о результате идентификации ТО изопропилового спирта на основании соответствия относительной плотности требованиям показателя «Идентификация А. Относительная плотность» монографии «Изопропиловый спирт» ГФУ/ЕФ. Поскольку конечным результатом при идентификации действующего вещества является заключение лаборатории о положительном или отрицательном ее результате, формальным критерием оценивания результатов тестирования была правильность сделанных участниками заключений.

- **Участники, чьи выводы о результате идентификации ТО изопропилового спирта основанные на определении величины относительной плотности соответствуют выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими удовлетворительные результаты тестирования.**
- **Участники, определявшие величину, не регламентированную в показателе «Идентификация А. Относительная плотность», или представившие выводы о результате идентификации ТО изопропилового спирта не соответствующие выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими неудовлетворительные результаты тестирования.**

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Дополнительно оценивали отклонение результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности ТУ.

В ГФУ регламентируется допустимый интервал относительной плотности изопропилового спирта от 0.785 до 0.789, то есть 0.787 ± 0.002 .

Отклонения результатов участников от приписного значения не будут значимо влиять на принятие решения о качестве субстанции, если будут незначимы по сравнению с допустимым отклонением результатов:
 $0.002 * 0.32 = 0.0006$ единиц.

С другой стороны, в общей статье 2.2.5 допускается наличие ошибки в результатах определения относительной плотности, полученных пикнометрическим и инструментальным методом, до 0,001 за счет пренебрежения выталкивающей силой воздуха при пикнометрическом определении.

Допустимое отклонение их результатов от аттестованного значения не должно превышать 0.001, то есть результаты участников должны находиться в интервале 0.7873 ± 0.001 или от 0.7863 до 0.7883.

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценивали отсутствие систематической ошибки в результатах участников и правильность аттестованного значения относительной плотности ТО изопропилового спирта.

Используя подходы «робастной статистики», сравнивали среднее значение результатов участников и аттестованного значения относительной плотности ТО с медианой, рассчитанной по результатам всех участников.

Систематическая ошибка отсутствует, если смещение среднего значения относительно медианы незначимо по сравнению с допустимым отклонением результатов участников.

Правильность аттестованного значения подтверждена, если его отличие от медианы незначимо по сравнению с допустимым отклонением результатов участников.

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценивали соблюдение участниками тестирования требований статьи ЕФ/ГФУ «2.2.5 Относительная плотность», методики тестирования и принятой лабораторной практики относительно:

- расчета относительной плотности;
- наличия метрологической поверки и верификации работы приборов;
- температуры воды в термостате;
- условий проведения испытания, таких как способ заполнения пикнометра, время нахождения пикнометра в термостате, время нахождения пикнометра на воздухе, способ отбора избыточной жидкости, процедура сушки пикнометра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

В тестировании по показателю «Идентификация изопропилового спирта по относительной плотности» приняло участие 30 лабораторий, среди них:

- 21 лаборатория фармацевтических предприятий Украины;
- 1 лаборатория областных территориальных органов Гослекслужбы Украины;
- 6 лабораторий других организаций Украины, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств;
- 2 лаборатории контроля качества лекарственных средств из стран ближнего зарубежья.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

21 лаборатория (70 % участников) положительно идентифицировала изопропиловый спирт по показателю относительная плотность и получила удовлетворительные результаты тестирования;

1 лаборатория сделала заключение не соответствующее выводам, полученным организаторами при аттестации ТО; 8 лабораторий указали значение плотности (ρ_{20}^{20}) вместо регламентируемой в монографии относительной плотности (d_{20}^{20})

Соответственно 9 лабораторий (30 % участников) получили **неудовлетворительные результаты тестирования.**

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценка отклонения результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности

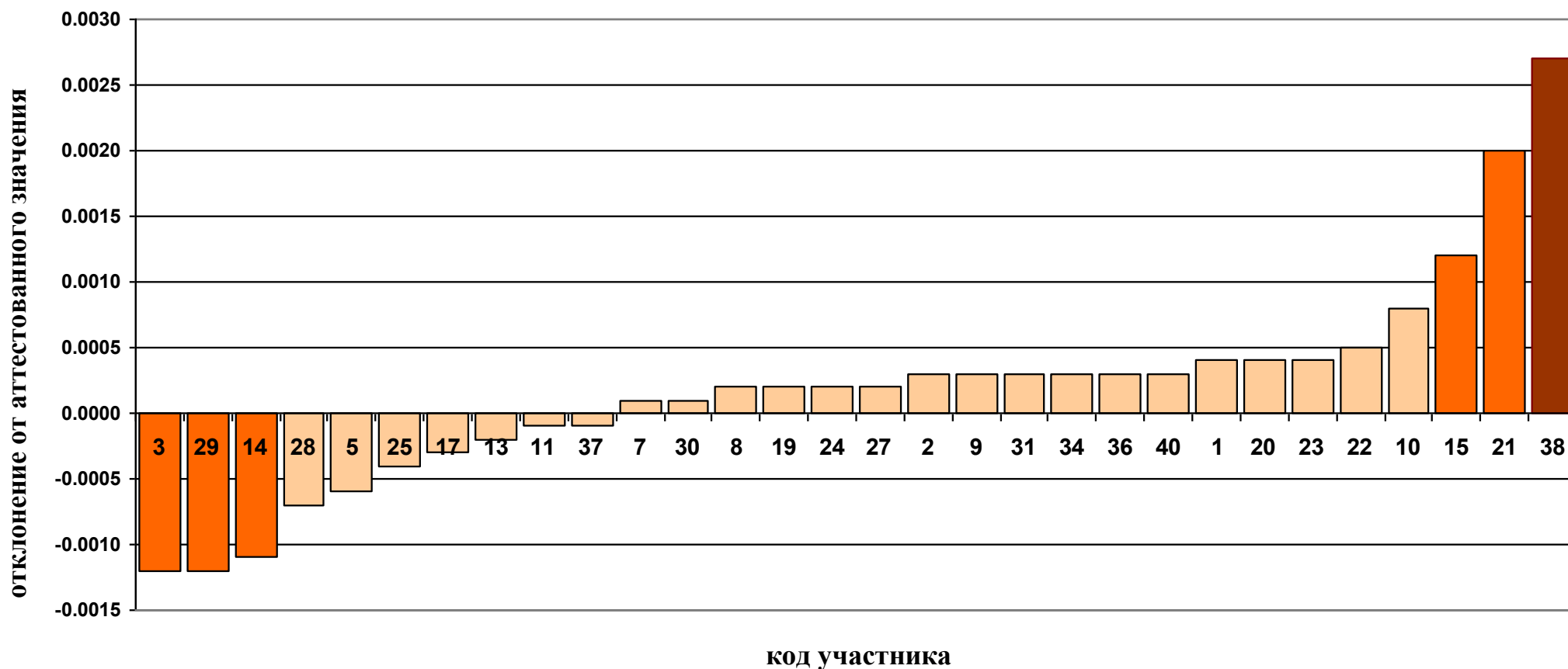
Результаты 6 лабораторий (20 % участников) отклонялись от приписного значения, больше, чем на рассчитанное максимально допустимое отклонение результатов.

Проверка однородности выборки показала, что результаты лаборатории под кодом 38 отягощены грубой ошибкой с доверительной вероятностью более 99 %.

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками	Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
14	0.786	0.7862	-0.0011
15	0.789*	0.7885	0.0012
3	0.786*	0.7861	-0.0012
29	0.785	0.7861	-0.0012
21	0.789	0.7893	0.0020
38	0.790	0.7900	0.0027

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценка отклонения результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности



ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Проверка отсутствия систематической ошибки среднего результата участников

По результатам участников для ТО изопропилового спирта рассчитывали среднее значение относительной плотности, а также значение медианы, определенные из результатов всех участников, за исключением результата лаборатории 38, отягощенного грубой ошибкой.

Среднее значение	Медиана	Отклонение	Допустимое отклонение результатов
0.7874	0.7875	0.0001	0.001
Критерий незначимости отклонения:			$\leq 0.001 * 0.32 = 0.0003$
Вывод:			Незначимо

Результаты участников не отягощены систематической ошибкой

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Проверка правильности аттестованного значения

Сравнивали аттестованное значение относительной плотности с медианой, определенной по результатам всех участников, за исключением результатов лаборатории под кодом 38.

Среднее значение	Медиана	Отклонение	Допустимое отклонение результатов
0.7873	0.7875	0.0002	0.001
Критерий незначимости отклонения:			$\leq 0.001 * 0.32 = 0.0003$
Вывод:			Незначимо

Правильность аттестованного значения подтверждена

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Расчет относительной плотности

Относительная плотность - отношение массы определенного объема вещества при температуре t_1 к массе такого же объема воды при температуре t_2 .

При определении с помощью взвешивания, выталкивающей силой воздуха пренебрегают.

Таким способом относительную плотность определяло три участника под кодами 11, 14, 17.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Расчет относительной плотности

В национальной части общей статьи ГФУ приведена подробная методика определения относительной плотности, а также формула, учитывающая плотность воздуха при давлении 670 мм рт. ст. Национальные части общих статей в ГФУ носят информационный характер. Сведения, приведенные в них, могут быть использованы для целей, например, пересчета точной концентрации реактивов, для калибровки мерной посуды, однако, при выполнении методик фармакопейных монографий приоритетными являются требования обязательной части общей статьи.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Расчет относительной плотности

Участники под кодами 1, 3, 7, 8, 9, 13, 15, 20, 22, 24 и 28 использовали формулу из национальной части общей статьи 2.2.5 при расчете плотности (ρ_{20}^{20}) использовали значение плотности воды с учетом плотности воздуха, а затем при пересчете на относительную плотность (d_{20}^{20}) использовали коэффициент из европейской части статьи, не учитывающий плотность воздуха.

Следует отметить, что различия в значениях, полученных с учетом и без учета плотности воздуха в основном незначимы для принятия решения о качестве препарата, однако в некоторых случаях они могут быть критичными.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Расчет относительной плотности

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками		Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
7	0.787448*	0.78735	0.7874	0.0001
8	0.787*		0.7875	0.0002
24	0.788*		0.7875	0.0002
13	0.787*		0.7871	-0.0002
9	0.788*		0.7876	0.0003
1	0.788*		0.7877	0.0004
20	0.786*	0.788	0.7877	0.0004
22	0.788*		0.7878	0.0005
28	0.787*		0.7866	-0.0007
15	0.789*		0.7885	0.0012
3	0.786*		0.7861	-0.0012

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Расчет относительной плотности

Лаборатории под кодами 5, 10, 19, 25, 29, 34, 37, 40 представили плотность (ρ_{20}^{20}) в качестве результата тестирования, то есть не ту величину, которая регламентируется в монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками	Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
37	0.7861	0.7872	-0.0001
19	0.786	0.7875	0.0002
34	0.787	0.7876	0.0003
40	0.786	0.7876	0.0003
25	0.786	0.7869	-0.0004
5	0.786	0.7867	-0.0006
10	0.787	0.7881	0.0008
29	0.785	0.7861	-0.0012

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Инструментальное определение относительной плотности

11 участников тестирования определяли относительную плотность ТО изопропилового спирта с помощью денситометра. Из них все лаборатории работают на поверенных и калиброванных приборах.

код	7	30	27	2	31	36	40	20	23	21	38
результат	0.7874	0.7874	0.7875	0.7876	0.7876	0.7876	0.7876	0.7877	0.7877	0.7893	0.7900
RSD	0.015 %										

Основная масса результатов характеризуется меньшим разбросом, чем при пикнометрическом определении. Поэтому для данной выборки при оценке ее однородности результаты лаборатории 38, а также лаборатории 21 признаны отягощенными грубой ошибкой с доверительной вероятностью более 99 %.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение относительной плотности с помощью пикнометра

Метрологическая поверка или верификация приборов

Данные о метрологической поверке приборов (весов и термостатов) представили все участники тестирования.

Верификацию весов проводили все лаборатории, кроме лаборатории под кодом 37. Таким образом, результаты лаборатории под кодом 37 получены не в соответствии с требованиями принятой лабораторной практики.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение относительной плотности с помощью пикнометра

Температура воды в термостате

При определении плотности большое значение имеет температура, при которой термостатируются образцы. Все участники тестирования использовали термостаты, позволяющие поддерживать температуру с необходимой точностью (0.1 °C).

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение относительной плотности с помощью пикнометра

Условия проведения испытания

Большинство лабораторий соблюдали рекомендации статьи ГФУ/ЕФ к проведению анализа, а именно способ заполнения пикнометра, время нахождения пикнометра в термостате, время установления равновесия с окружающей средой перед взвешиванием, способ отбора избытка жидкости, сушка пикнометра.

Лабораторий под кодами 10 и 11 указали время установления равновесия с окружающей средой перед взвешиванием пикнометра меньше минуты, что не достаточно для приведения системы в равновесие с окружающей средой.

Некоторые участники не придерживались рекомендаций по сушке пикнометров: лаборатории под кодом 7 и 19 сушили пикнометры только воздухом, лаборатория под кодом 3 использовала только эфир. Лаборатории под кодом 11 и 20 для сушки пикнометров использовали фильтровальную бумагу, что недопустимо.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение относительной плотности с помощью пикнометра

Заполнение формы протокола

- Лаборатории под кодом 5, 11, 25 не указали формулу расчета относительной плотности.
- Лаборатория под кодом 1 указала разные массы пустого пикнометра, при этом использовала метод нарушения мениска.
- Лаборатория под кодом 8 допустила ошибку при округлении результатов определения относительной плотности.

В соответствии с регламентацией в монографии результаты представляются с точностью до тысячных. Результаты с такой точностью предоставили 25 лабораторий (81 % участвовавших лабораторий).

Участники под кодами 2 и 7 представили результаты с точностью до 5 знаков после запятой, при этом денситометр, который использовал участник под кодом 7, позволяет определять плотность с точностью только до одной тысячной.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ» В ФАРМОТРАСЛИ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Неуд	Критерий	Вывод*
Титриметрические методы						
12	2015	идентификация изопропилового спирта по значению относительной плотности	30	9	5.3	SOS

Неудовлетворительное состояние выполнения анализа по показателю «Относительная плотность» в фармотрасли!
Необходимы корректирующие действия

ВЫВОДЫ

1. В тестировании приняло участие 30 лабораторий. 21 лаборатория (70 % участников) сделали верное заключение о подлинности ТО изопропилового спирта и получили удовлетворительные результаты.
2. Результаты определения относительной плотности инструментальным методом обладают большей прецизионностью ($RSD = 0,015\%$) по сравнению с пикнометрическим методом ($RSD = 0,08\%$).
При соблюдении фармакопейных требований и рекомендаций можно успешно проводить определение обоими методами.
Отношение количества результатов, полученных пикнометрическим или инструментальным методом, отклоняющихся более критерия незначимости, к общему количеству результатов, полученных соответствующими методами, составило 21 % и 18 %, соответственно, то есть практически одинаково.
3. Прецизионность определения относительной плотности, характеризуемая относительным стандартным отклонением, в лабораториях фармотрасли, не зависимо от метода определения, составила 0,1 %.

ВЫВОДЫ

4. Результаты 3-х лабораторий (10 % участников) получены не в полном соответствии с требованиями общей статьи 2.2.5 ГФУ/ЕФ и общепринятой лабораторной практики к проведению определения относительной плотности.
5. Статистическая оценка результатов свидетельствует о неудовлетворительном качестве выполнения анализа по показателю «Относительная плотность» в лабораториях фармотрасли и необходимости принятия корректирующих действий.