

# **СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Гризодуб Александр Иванович**  
доктор химических наук, профессор

ББК 35.66  
УДК 543.544.615.01  
Г82

Г82 Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / Александр Иванович Гризодуб. — Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. — 396 с.

ISBN 978-966-97390-1-8

В данной монографии представлено систематическое изложение теоретической базы стандартизованных процедуры валидации методик контроля качества ЛС, а также специфика их применения для всех основных количественных фармакопейных испытаний: количественное определение, контроль сопутствующих примесей, контроль остаточных растворителей, тест «Растворение», «Однородность содержания», исследование биоэквивалентности «in vitro». При этом используются основные фармакопейные методы анализа: спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях, жидкостная и газовая хроматографии, атомноабсорбционная спектрофотометрия, титрование.

Все разработанные стандартизованные процедуры иллюстрируются примерами их применения к валидации методик контроля качества реальных фармацевтических объектов.

© Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016

# Содержание

<b>ВСТУПЛЕНИЕ</b> .....	17
<b>1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ</b> .....	19
1.1. Что такое валидация аналитической методики .....	19
1.2. Аналитические методики, подлежащие валидации.....	20
1.3. Квалификация аналитического оборудования .....	22
1.3.1. Хроматографы .....	22
1.3.2. Спектрофотометры.....	27
1.4. Квалификация весов и мерной посуды .....	27
1.5. Квалификация персонала .....	28
1.6. Статистическая модель.....	29
1.6.1. Линейная модель [26] .....	30
1.6.2. Подход Уэлча-Сатертуэйта.....	31
1.6.3. Выбор статистической модели.....	32
1.6.4. Коэффициент корреляции [26] .....	34
1.7. Доказывающий и подтверждающий подходы [27] .....	35
1.7.1. Доказывающий подход .....	35
1.7.2. Подтверждающий подход.....	36
1.8. Валидационные характеристики [4, 11, 12].....	37
Термины и определения.....	38
<b>2. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	43
2.1. Стандартизация процедуры проведения валидации .....	43
2.2. Стандартизация используемых координат: нормализованные координаты .....	43
2.3. Формулировка и стандартизация критериев приемлемости .....	45
2.3.1. Принцип незначимости.....	46
2.3.2. Критерии приемлемости неопределенности аналитической методики .....	47
2.3.3. Правильность. Статистическая и практическая незначимость систематической погрешности .....	47

2.3.4.	Критерии приемлемости линейной зависимости.....	49
2.3.4.1.	Остаточное стандартное отклонение $RSD_0$ ....	49
2.3.4.2.	Коэффициент корреляции .....	49
2.3.4.3.	Свободный член. Статистическая и практическая незначимость .....	51
2.3.5.	Предел обнаружения ( $ПО$ ) и предел количественного определения ( $ПКО$ ).....	52
2.3.6.	Внутрилабораторная прецизионность.....	53
2.3.7.	Изучение стабильности растворов .....	53
2.4.	Прогноз полной неопределенности методики количественного определения .....	54
2.5.	Передача методики.....	56
2.5.1.	Критерии приемлемости .....	56
2.6.	Пример. Валидация методики количественного определения таблеток амброксола методом спектрофотометрии.....	56
2.6.1.	Валидируемые методики анализа .....	57
2.6.2.	Специфичность: проверка незначимости фонового поглощения .....	58
2.6.2.1.	Влияние плацебо .....	59
2.6.2.2.	Влияния продуктов разложения .....	59
2.6.3.	Модельные растворы, выполнение измерений и расчеты.....	60
2.6.4.	Внутрилабораторная прецизионность.....	60
2.6.5.	Изучение стабильности .....	61
2.6.6.	Результаты и их обсуждение .....	61
2.6.6.1.	Специфичность .....	61
2.6.6.2.	Линейность .....	61
2.6.6.3.	Предел обнаружения и предел количественного определения .....	62
2.6.6.4.	Точность и правильность .....	63
2.6.6.4.1.	Сходимость и правильность .....	63
2.6.6.4.2.	Внутрилабораторная точность.....	64
2.6.6.5.	Стабильность растворов во времени.....	64
2.6.6.6.	Прогноз полной неопределенности методики .....	64

2.6.6.6.1. Прогноз неопределенности пробоподготовки .....	65
2.6.6.6.2. Полная неопределенность аналитической методики .....	67
2.6.6.7. Робастность .....	68

### **3. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ..... 69**

3.1. Теоретическая часть .....	70
3.1.1. Предел обнаружения (ПО).....	70
3.1.2. Предел количественного определения .....	72
3.1.3. Диапазон.....	73
3.1.4. Требования к неопределенности аналитической методики .....	73
3.1.4.1. Подход, основанный на погрешностях округления .....	74
3.1.4.2. Подход, основанный на допустимых значениях корректирующих коэффициентов.....	75
3.1.4.3. Подход, основанный на использовании порога неучитываемой площади пика .....	76
3.1.5. Специфичность.....	80
3.1.6. Робастность, пригодность хроматографической системы. ....	81
3.1.6.1. Стабильность исследуемых растворов .....	81
3.1.7. Линейность .....	81
3.1.8. Правильность и точность .....	83
3.2. Пример. Валидация методики контроля сопутствующих примесей в субстанции цефуроксима натриевой соли.....	84
3.2.1. Валидируемая методика анализа .....	84
3.2.1.1. Сопутствующие примеси .....	84
3.2.1.2. Количественное определение .....	85
3.2.2. Специфичность и робастность.....	87
3.2.2.1. Специфичность .....	87

3.2.2.2	Изучение стабильности растворов .....	87
3.2.3.	Модельные растворы, выполнение измерений и расчеты .....	88
3.2.4.	Результаты и их обсуждение .....	89
3.2.4.1	Пригодность хроматографической системы..	89
3.2.4.2	Специфичность .....	89
3.2.4.3.	Стабильность растворов во времени.....	90
3.2.4.4.	Линейность .....	94
3.2.4.5.	Сходимость и правильность .....	95
3.2.4.6.	Предел количественного определения и предел обнаружения .....	96

#### **4. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ..... 99**

4.1.	Теоретическая часть.....	101
4.1.1.	Предельно допустимая неопределенность анализа ...	101
4.1.2.	Предел обнаружения .....	106
4.1.3.	Методика и диапазон.....	107
4.1.3.1.	Метод стандарта .....	108
4.1.3.2.	Метод добавок [36] .....	109
4.1.4.	Специфичность: влияние мешающих пиков субстанции и растворителя .....	109
4.1.4.1.	Влияние остатков ОР .....	110
4.1.4.2.	Влияние примесей в растворителе и анализируемом веществе .....	111
4.1.4.2.1.	Метод добавок .....	112
4.1.4.2.2.	Метод стандарта .....	113
4.1.5.	Требования к линейности .....	113
4.1.5.1.	Метод стандарта .....	114
4.1.5.1.1.	Коэффициент корреляции .....	114
4.1.5.1.2.	Требования к свободному члену..	114
4.1.5.2.	Метод добавок .....	115
4.1.5.2.1.	Коэффициент корреляции .....	115
4.1.5.2.2.	Требования к свободному члену..	115
4.1.6.	Правильность и прецизионность .....	116

4.1.7.	Робастность.....	116
4.1.7.1.	Стабильность исследуемых растворов .....	117
4.1.8.	Пригодность системы .....	117
4.2.	Пример. Валидация методики контроля остаточных количеств толуола и изопропанола в субстанции фенсукцинала.....	119
4.2.1.	Валидируемая методика анализа .....	119
4.2.2.	Приготовление модельных растворов и растворов сравнения .....	120
4.2.3.	Результаты хроматографирования .....	122
4.3.	Результаты и их обсуждение .....	125
4.3.1.	Воспроизводимость параллельных инъекций .....	125
4.3.2.	Специфичность.....	126
4.3.3.	Линейность и предел обнаружения .....	126
4.3.4.	Правильность и точность .....	127

## **5. ВАЛИДАЦИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МЕТОДИК ТИТРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ..... 129**

5.1.	Фармакопейные требования к валидации количественных аналитических методик .....	129
5.1.1.	Область применения и допуски содержания .....	130
5.1.2.	Общие требования к неопределенности методик титрования .....	130
5.2.	Неопределенность конечной аналитической операции титрования.....	132
5.2.1.	Неопределенность взвешивания .....	132
5.2.2.	Неопределенность доставляемого объема бюретки .....	135
5.2.2.1.	Контроль предельных погрешностей бюретки.....	136
5.2.2.2.	Поправки к номинальному объему бюретки.....	140
5.3.	Титрованные растворы .....	140
5.3.1.	Требования к неопределенности концентрации титранта.....	140
5.3.2.	Влияние температуры .....	142

5.3.3.	Влияние различий в бюретках при определении титра и проведении анализа .....	144
5.3.4.	Полная неопределенность концентрации титранта ...	145
5.3.5.	Влияние величины навески и чистоты исходных стандартных веществ .....	146
5.3.6.	Вторичная стандартизация титранта .....	147
5.4.	Влияние холостого опыта .....	149
5.5.	Метод стандарта .....	150
5.6.	Общие выводы по неопределенности методик титрования...	151
5.8.	Обсуждение подхода Европейской Фармакопеи .....	155
5.8.1.	Диапазон применения .....	155
5.8.2.	Проверка линейности методики .....	156
5.8.3.	Проверка сходимости и правильности .....	158
5.9.	Предлагаемый подход к валидации титриметрических методик .....	160
5.9.1.	Постановка задачи .....	160
5.9.2.	Требования к чистоте субстанции, используемой для проведения валидации .....	161
5.9.3.	Нормализованные координаты .....	163
5.9.4.	Диапазон .....	164
5.9.5.	Критерии линейности .....	165
5.9.5.1.	Систематическая погрешность .....	165
5.9.5.2.	Остаточное стандартное отклонение ( $s_o$ ) .....	167
5.9.5.3.	Коэффициент корреляции ( $r$ ) .....	168
5.9.5.4.	Предел обнаружения ( $ПО$ ) и предел количественного определения ( $ПКО$ ) .....	168
5.9.6.	Правильность и прецизионность .....	169
5.10.	Пример. Валидация методики титриметрического количественного определения субстанции таурина .....	169
<b>6.</b>	<b>ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ <i>IN VITRO</i> [68] .....</b>	<b>177</b>
6.1.	Метрологические требования ГФУ к изучению профилей растворения <i>in vitro</i> и тесту «Растворение» .....	178



6.2.	Аналитический диапазон и число точек прямой .....	179
6.3.	Проблема модельных растворов.....	181
6.4.	Требования к линейности.....	181
6.5.	Предел количественного определения ( <i>ПКО</i> ).....	183
6.6.	Специфичность .....	183
6.7.	Метрологические характеристики результатов.....	184
6.7.1.	Правильность.....	185
6.7.2.	Сходимость результатов .....	185
6.7.3.	Внутрилабораторная прецизионность.....	185
6.8.	Пример. Валидация методики количественного определения при исследовании профилей растворения таблеток L-Тироксина.....	186
6.8.1.	Объект исследования .....	186
6.8.2.	Характеристика субстанции.....	186
6.8.3.	Выбор сред растворения.....	187
6.8.4.	Аналитическая методика .....	187
6.8.5.	Исследование линейности.....	189
6.8.6.	Исследование внутрилабораторной прецизионности.....	199

**7. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК АТОМНО-АБСОРБЦИОННОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ВАРИАНТЕ КАЛИБРОВОЧНОГО ГРАФИКА [69] ..... 203**

7.1.	Подход ГФУ-ЕФ к выполнению и валидации методик ААС.....	204
7.1.1.	Процедура [2-3] .....	204
7.1.2.	Валидация [2].....	205
7.2.	Обсуждение подхода ГФУ-ЕФ.....	206
7.2.1.	Методика .....	206
7.2.1.1.	Проблема линейности и выбор методики....	206
7.2.1.2.	Метрологическая корректность методик ГФУ-ЕФ.....	208
7.2.2.	Корректность валидационных критериев ГФУ-ЕФ.....	209

7.2.2.1.	Регламентация отношения относительных стандартных отклонений ( <i>RSD</i> ) для точек с наибольшей и наименьшей концентрациями калибровочной прямой.....	209
7.2.2.2.	Использование весовых множителей для построения калибровочной прямой .....	210
7.2.2.3.	Требование к коэффициенту корреляции ....	210
7.2.2.4.	Требования к остаточным отклонениям вокруг калибровочной прямой.....	212
7.2.2.5.	Правильность и сходимость.....	212
7.3.	Предлагаемый подход к валидации ААС методик количественного контроля качества лекарственных средств.....	213
7.3.1.	Специфика валидации методик ААС в варианте калибровочного графика.....	214
7.3.2.	Количество точек калибровочного графика.....	215
7.3.3.	Нормализованные координаты.....	216
7.3.4.	Диапазон исследования линейности .....	217
7.3.5.	Полная неопределенность методики и ее составляющие .....	219
7.3.6.	Критерии специфичности методики .....	220
7.3.7.	Валидационные критерии в методе стандарта .....	220
7.3.8.	Валидационные критерии в методе калибровочного графика .....	223
7.3.8.1.	Подход 1: допущение незначимости неопределенности калибровки .....	225
7.3.8.2.	Подход 2: неопределенность калибровки равна неопределенности анализа образца.....	226
7.3.9.	Критерии оценки правильности и прецизионности (сходимости) результатов анализа модельных смесей .....	228
7.3.9.1.	Систематическая погрешность .....	228
7.3.9.2.	Прецизионность (сходимость) результатов .....	229
7.3.10.	Критерии пригодности системы .....	230
7.3.11.	Предел обнаружения ( <i>ПО</i> ) и предел количественного определения ( <i>ПКО</i> ).....	231

7.3.12.	Внутрилабораторная прецизионность.....	232
7.4.	Пример. Определение железа в препарате <i>Gesticare</i> методом ААС в варианте калибровочного графика.....	233
7.4.1.	Проверка специфичности.....	234
7.4.2.	Проверка линейности.....	235
7.4.4.	Анализ модельных смесей.....	237
7.4.5.	Внутрилабораторная прецизионность.....	239
7.4.6.	Общие выводы о валидации ААС-методики.....	242
<b>8.</b>	<b>ВАЛИДАЦИЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ВАРИАНТЕ МЕТОДА ПОКАЗАТЕЛЯ ПОГЛОЩЕНИЯ [72, 73] .....</b>	<b>245</b>
8.1.	Общее выражение для полной неопределенности анализа ..	249
8.2.	Нормализованные координаты .....	251
8.3.	Специфичность .....	252
8.4.	Диапазон .....	254
8.5.	Неопределенность конечной аналитической операции .....	255
8.6.	Неопределенность пробоподготовки .....	255
8.7.	Неопределенность градуировки .....	256
8.7.1.	Неопределенность, связанная с отклонением калибровочной прямой от прямой пропорциональности ( $\delta_{line}$ ) .....	257
8.7.2.	Неопределенность показателя поглощения ( $\delta_A$ ) .....	258
8.8.	Правильность и прецизионность МПП .....	260
8.9.	Критерии линейности.....	263
8.9.1.	Остаточное стандартное отклонение $RSD_0$ .....	263
8.9.2.	Коэффициент корреляции.....	264
8.9.3.	Свободный член линейной зависимости .....	264
8.9.4.	Предел обнаружения ( $ПО$ ) и предел количественного определения ( $ПКО$ ).....	265
8.10.	Изучение стабильности растворов .....	266
8.11.	Прогноз полной неопределенности методики количественного определения .....	266
8.12.	Внутрилабораторная прецизионность .....	267

8.13. Пример. Валидация методики количественного определения субстанции преднизолона методом МПП .....	269
8.13.1. Выбор объекта исследования .....	269
8.13.2. Квалификация оборудования [81].....	270
8.13.2.1. Кюветы .....	270
8.13.2.2. Правильность оптической плотности .....	270
8.13.2.3. Сходимость оптической плотности с выниманием кювет .....	270
8.13.2.4. Предельный уровень рассеянного света .....	271
8.13.2.5. Требование к растворителям.....	271
8.13.3. Валидация методики количественного определения субстанции преднизолона .....	272
8.13.3.1. Требования к полной предельной неопределенности результатов анализа ( $\max\Delta_{As}$ ). .....	272
8.13.3.2. Прогноз неопределенности пробоподготовки ( $\Delta_{SP}$ ). .....	272
8.13.3.3. Прогноз полной неопределенности результатов анализа ( $\Delta_{As}$ ) .....	273
8.13.3.4. Оценка специфичности .....	273
8.13.3.5. Робастность .....	273
8.13.3.6. Линейность .....	274
8.13.3.7. Правильность и прецизионность.....	278
8.13.3.8. Внутрिलाбораторная прецизионность .....	278

**9. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ВАРИАНТЕ КАЛИБРОВОЧНОГО ГРАФИКА [70] ..... 279**

9.1. Максимально допустимая неопределенность методики количественного определения .....	281
9.2. Правильность .....	282
9.3. Специфичность .....	283
9.4. Линейность .....	284
9.4.1. Проблемы исследования линейности при количественном определении суммарных препаратов .....	284
9.4.2. Нормализованные координаты.....	285

9.4.3.	Диапазон и количество точек прямой для построения калибровочного графика .....	286
9.4.4.	Модельные смеси, их анализ и расчеты .....	287
9.4.4.1.	Расчеты для метода стандарта .....	289
9.5.	Валидационные критерии .....	289
9.5.1.	Неопределенность калибровочного графика .....	289
9.5.2.	Неопределенность испытуемого образца в методе калибровочного графика .....	290
9.5.3.	Неопределенность испытуемого образца в методе стандарта .....	290
9.5.4.	Внутрилабораторная прецизионность .....	291
9.6.	Пример. Валидация методики определения содержания углеводов в КДДС .....	291
9.6.1.	Валидируемая методика определения содержания углеводов .....	291
9.6.2.	Построение калибровочной прямой .....	292
9.6.3.	Анализ модельных смесей препарата .....	293
9.6.3.1.	Специфичность .....	293
9.6.3.2.	Приготовление и анализ модельных растворов препарата .....	294
9.6.3.3.	Внутрилабораторная прецизионность .....	294

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

### **ВЫПОЛНЕНИЕ ТЕСТОВ «ОДНОРОДНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ» И «РАСТВОРЕНИЕ» ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ПРИ СЕРИЙНОМ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА**

<b>ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....</b>	<b>297</b>	
1.1.	Однородность содержания .....	299
1.2.	Растворение .....	299
2.1.	Основные допущения: .....	300
2.2.	Роль теста «Проверка пригодности хроматографической системы» .....	301
2.3.	Схема эксперимента при проведении тестов «Однородность содержания» и «Растворение» (далее — Схема эксперимента) .....	302

2.3.1.	Однородность содержания .....	304
2.3.2.	Тест «Растворение» .....	305
2.3.3.	Рекомендации для выполнения тестов «Однородность содержания» и «Растворение» .....	306
<b>3.</b>	<b>Пример. Контроль однородности содержания таблеток типа «Реналган» с помощью жидкостной хроматографии.....</b>	<b>308</b>
3.1.	Объект исследования .....	308
3.2.	Проведение анализа на однородность содержания .....	310
3.3.	Результаты и их обсуждение .....	312
<b>4.</b>	<b>Использование двух стандартных растворов при проведении испытаний на растворение и однородность содержания хроматографическими методами .....</b>	<b>315</b>
4.1.	Схема эксперимента .....	316
4.2.	Нормированные площади пиков PCO1 и PCO2 .....	317
4.3.	Требования к <i>RSD</i> .....	318
4.4.	Однородность содержания .....	321
4.5.	Тест «Растворение» .....	322
4.6.	Рекомендации по проведению тестов «Однородность содержания» и «Растворение» .....	323
4.7.	Дополнительный контроль стандартных растворов .....	324

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

<b>ОПИСАНИЕ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.....</b>	<b>327</b>
---	------------

<b>1. ОПИСАНИЕ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ «IN VITRO» БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ И МАЗЕЙ [89-92].....</b>	<b>327</b>
1.1. Описание профилей высвобождения при постоянной толщине слоя .....	328
1.1.1. Экспериментальная часть .....	328
1.1.2. Результаты и их обсуждение .....	331

1.2.	Зависимость степени высвобождения от толщины слоя препарата.....	336
1.2.1.	Теоретическая часть.....	337
1.2.2.	Экспериментальная часть.....	338
1.2.3.	Результаты и их обсуждение.....	339
1.3.	Стандартизованная методика проведения высвобождения из мазей и суппозиториев.....	342
1.3.1.	Экспериментальная часть.....	343
1.3.2.	Результаты и их обсуждение.....	344
2.	<b>ЗАВИСИМОСТЬ РАСТВОРИМОСТИ СУБСТАНЦИЙ ОТ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ [109].....</b>	<b>346</b>
2.1.	Экспериментальная часть.....	348
2.1.1.	Чистота субстанции.....	348
2.1.2.	Рентгенофазовый анализ образцов субстанции фенсукцинала.....	348
2.1.3.	Получение фракций.....	349
2.1.4.	Среды растворения.....	349
2.1.5.	Изучение растворимости.....	349
2.1.6.	Фактическое распределение различных серий (образцов) субстанции по размеру частиц.....	351
2.2.	Теоретическая часть.....	353
2.2.1.	Зависимость растворимости фенсукцинала от времени растворения.....	353
2.2.2.	Проблема равноточности значений ординат.....	354
2.2.3.	Зависимость растворимости от средней величины частиц.....	355
2.2.4.	Общее уравнение зависимости растворимости от размера частиц и времени и его применение.....	356
2.2.4.1.	Расчет критического среднего значения размера частиц.....	357
2.2.4.2.	Степень растворения $G\%$ вещества за время $t$ .....	358
2.2.5.	Фактическое фракционное распределение промышленных серий субстанции фенсукцинала.....	359
2.3.	Результаты и их обсуждение.....	359

2.3.1.	Кристаллографическая однородность образцов .....	359
2.3.2.	Растворимость отдельных фракций фенсуцинала в различных фармакопейных средах растворения .....	360
2.3.3.	Описание зависимости концентрации от времени.....	363
2.3.3.1.	Проверка адекватности линеаризованного Ленгмюра (2.3) — линейный МНК .....	363
2.3.3.2.	Проверка адекватности экспоненты (2.1) — нелинейный МНК.....	364
2.3.4.	Описание зависимости концентрации от размера частиц .....	366
2.3.4.1.	Проверка адекватности линеаризованной экспоненты (2.5) — линейный МНК.....	366
2.3.4.2.	Проверка адекватности экспоненты (2.4) — нелинейный МНК.....	369
2.3.5.	Проверка адекватности общего уравнения (2.7) — нелинейный МНК .....	371
2.3.5.1.	Критическое значение размера частиц .....	371
2.3.5.2.	Степень растворения $G\%$ за время $t$ .....	372
2.3.5.3.	Время $t$ , необходимое для получения степени растворения $G\%$ .....	373
2.3.6.	Исследование фактического распределения промышленных серий фенсуцинала по размеру частиц .....	374
2.4.	Выводы.....	375
3.	<b>ОПИСАНИЕ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ «IN VITRO» [68].....</b>	<b>376</b>
3.1.	Теоретическая часть.....	377
3.2.	Экспериментальная часть .....	379
3.3.	Обсуждение результатов .....	384
	Выводы .....	385
	<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>387</b>



## ВСТУПЛЕНИЕ

В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи (ЕФ) [3] и гармонизованной с ней Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [1], все методики контроля качества лекарственных средств, используемые для официального анализа, должны быть валидированы. Проведение валидации регулирует техническое Руководство ЕФ [4]. Однако данное Руководство излагает лишь общие принципы валидации методик. Необходимые критерии приемлемости и процедура проведения валидации должны разрабатываться для конкретных методик с учетом их специфики. Поэтому могут быть предложены разные критерии и подходы, которые формально не противоречат требованиям ЕФ-ГФУ, однако приводят к разным выводам о корректности методик по результатам их валидации. Такие же проблемы возникают при валидации методик, включаемых в Фармакопею.

В связи с этим, возникает необходимость в разработке стандартных процедур проведения валидации методик контроля качества ЛС и в формулировке принципов этой стандартности. Такие стандартизованные процедуры были разработаны [5-10, 69-73, 110] и хорошо зарекомендовали себя на большом количестве методик контроля качества реальных ЛС. Это позволило ввести данные процедуры как рекомендательные в ГФУ [11] и соответствующее Руководство [12], принятое как официальные рекомендации в Российской Федерации.

В данной монографии представлено систематическое изложение теоретической базы стандартизованных процедуры валидации методик контроля качества ЛС, а также специфика их применения для всех основных количественных фармакопейных испытаний: количественное определение, контроль сопутствующих примесей, контроль остаточных растворителей, тест «Растворение», «Однородность содержания», исследование биоэквивалентности «in vitro». При этом используются основные фармакопейные методы анализа: спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях, жидкостная и газовая хроматографии, атомноабсорбционная спектрофотометрия, титрование.

Стандартизованные процедуры рассматриваются для всех основных вариантов стандартизации: метод стандарта, метод калибровочного графика, метод стандартных добавок, метод удельного показателя поглощения.

Рассмотрена также специфика валидации методик контроля качества суммарных лекарственных препаратов.

Все разработанные стандартизованные процедуры иллюстрируются примерами их применения к валидации методик контроля качества реальных фармацевтических объектов.

Разработанные процедуры и подходы предназначены, прежде всего, для валидации методик контроля качества лекарственных средств, но основные положения и выводы являются достаточно общими для контроля качества любой серийной продукции с регламентируемыми допусками.

В Приложении 1 приведена метрологически обоснованная схема проведения тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами, позволяющая значительно сократить объем эксперимента. В Приложении 2 приведено описание профилей высвобождения действующих веществ из субстанций и различных лекарственных форм. Данные приложения тесно связаны с валидацией методик проведения данных испытаний.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор и ГП «Фармакопейный центр» благодарит за поддержку и оказанную помощь:

Державну установу «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзева Національної академії медичних наук України»

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія "Здоров'я"»