

**РЕЗУЛЬТАТИ 13 РАУНДА ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО
ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**ВИЗНАЧЕННЯ СУПУТНІХ ДОМІШОК У
СУБСТАНЦІЇ ПІРАЦЕТАМУ
ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ
МЕТОДОМ РХ**

***ДМІТРИЄВА МАРИНА, К. ФАРМ. НАУК,
ЗАВ. СЕКТОРА З РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ППТ
ТЕЛ. +38 (057) 7190602
DMITRIEVA@PHUKR.KHARKOV.UA
WWW.SPNU.ORG***

28 березня 2017, м. Київ

МЕТА ТЕСТУВАННЯ

- забезпечення отримання достовірних результатів при визначенні супровідних домішок у субстанції у лабораторіях контролю якості ЛЗ фармацевтичної галузі;
- забезпечення отримання достовірних результатів при кількісному визначенні діючої речовини у субстанції методом РХ у лабораторіях контролю якості ЛЗ фармацевтичної галузі;
- надання учасникам необхідної інформації для виявлення проблем і удосконалення їх роботи при визначенні супровідних домішок у субстанції та при кількісному визначенні методом РХ.

ЗАДАЧИ ТЕСТУВАННЯ

- провести визначення супровідних домішок у тестовому зразку (ТЗ) пірацетаму методом РХ у відповідності до монографії ДФУ / Ph. Eur. «Пірацетам» та вимог загальних статей ДФУ / Ph. Eur. 2.2.29 «Рідинна хроматографія» та 2.2.46 «Методи хроматографічного розділення»;
- провести кількісне визначення пірацетаму у тестовому зразку (ТЗ) пірацетаму методом РХ у відповідності до монографії ДФУ / Ph. Eur. «Пірацетам» та вимог загальних статей ДФУ / Ph. Eur. 2.2.29 «Рідинна хроматографія» та 2.2.46 «Методи хроматографічного розділення»;
- надати результати шляхом заповнення форми протоколу.

МЕТОДИКА ВИПРОБУВАННЯ

- Тестування було проведено за тестовим завданням «Визначення супровідних домішок у субстанції пірацетаму і кількісне визначення пірацетаму методом РХ», яке було надано організаторами тестування. Тестове завдання містило посилання на методику тестування, а саме на методики показників «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення» монографії ДФУ / Ph. Eur. «Пірацетам», а також форму для заповнення результатів тестування.

ТЕСТОВИЙ ЗРАЗОК

В якості ТЗ атестована субстанція пірацетаму китайського виробництва, що зареєстрована українським виробником.

У результаті атестації встановлено, що ТЗ відповідає вимогам фармакопейної монографії «Пірацетам», зокрема за показниками «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення», а саме:

- супровідні домішки у ТЗ відсутні, тобто не перевищують рівня, що не враховується (0.05 %);
- вміст пірацетаму у ТЗ становить 99.7 %, тобто знаходиться у регламентованих межах від 98.0 % до 102.0 % .

Довірчий інтервал кількісного визначення вмісту пірацетаму за об'єктивних обставин не відповідав вимогам до довірчого інтервалу кількісного визначення при атестації субстанції в якості ТЗ для ППТ, тобто перевищував третину від максимально припустимої повної невизначеності результатів аналізу

КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ УЧАСНИКІВ

Виходячи зі змісту тестового завдання, було визначено два критерії оцінювання результатів тестування: відповідно до результатів визначення супровідних домішок та відповідно до визначення кількісного вмісту пірацетама у ТЗ.

При оцінюванні результатів визначення супровідних домішок виходячи з результатів атестації ТЗ застосовувався наступний критерій оцінювання.

- **Результати учасника є задовільними, якщо в результаті визначення супровідних домішок у ТЗ пірацетаму встановлено їх відсутність, тобто їх кількість не перевищує рівня, що не враховується (0.05 %).**

КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ УЧАСНИКІВ

При оцінюванні результатів визначення кількісного вмісту пірацетама у ТЗ, допустиме відхилення результатів учасників розраховували виходячи із нормування вмісту пірацетама у субстанції (98.0-102.0 %), тобто максимально припустима повна невизначеність результатів аналізу складає 2.0 %. У такому випадку, виходячи з принципу незначущості, відхилення результатів учасників від середнього значення не будуть значимо впливати на прийняття рішення щодо якості субстанції, якщо будуть незначущими у порівнянні з допустимим відхиленням результатів, тобто не будуть перевищувати 0.64 % ($2.0\% * 0.32 = 0.64\%$).

Таким чином, задовільними вважались результати учасників, що відповідають наступному критерію.

- **Результати учасника є задовільними, якщо, встановлений в результаті кількісного визначення, вміст пірацетама у ТЗ відхиляється від приписного значення кількісного вмісту не більше ніж на 0.64 %.**

КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ УЧАСНИКІВ

Для кількісного визначення вмісту пірацетаму у ТЗ оцінювали відсутність систематичної похибки в результатах учасників. Для цього використовували підходи «робасної статистики» і порівнювали середнє значення результатів учасників і медіану, розраховану по результатам усіх учасників.

Систематична похибка відсутня, якщо зміщення середнього значення відносно медіани є незначущим у порівнянні з допустимим відхиленням результатів учасників (0.64 %).

КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ УЧАСНИКІВ

Додатково оцінювали якість результатів, отриманих учасниками, тобто дотримання фармакопейних вимог, а саме вимог загальних статей ДФУ / Ph. Eur. 2.2.29 «Рідинна хроматографія» та 2.2.46 «Методи хроматографічного розділення», а також вимог належної лабораторної практики при визначенні супровідних домішок і кількісному визначенні методом РХ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ ЗА ПОКАЗНИКОМ «СУПРОВІДНІ ДОМІШКИ»

29 лабораторій з 33 учасників (88 %) отримали задовільні результати тестування при визначенні супровідних домішок.

4 учасники знайшли вміст домішок, що перевищує рівень, що відкидається та отримали незадовільні результати.

Код учасника	Вміст домішок, у %						Висновок учасника	Результат тестування
	A	B	C	D	неідентиф.	Сума		
2	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні		ВР	задовільний
...
10	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	0.007/0.005/0.008	0.02	ВР	задовільний
37	0.001	0.0051	0.0069	0.0062	0.000108	0.03	ВР	задовільний
20	0.07*	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	0.07*	ВР	незадовільний
15	відсутні	0.004	відсутні	0.01	0.004/0.0005/0.007	0.076	ВР	незадовільний
18	відсутні	відсутні	0.055	0.087	відсутні	0.143	ВР	незадовільний
11	відсутні	відсутні	відсутні	0.17	0.30/0.33/0.09/0.10	0.61	НВР	незадовільний

ВР – відповідає регламентації;

НВР – не відповідає регламентації;

* - вміст домішки перераховано організаторами за площами піків, вказаних учасником;

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ ЗА ПОКАЗНИКОМ «КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ»

В якості приписного значення кількісного вмісту пірацетаму у ТЗ використовували середнє значення вмісту пірацетаму за результатами учасників тестування.

Вибірку результатів всіх учасників було перевірено на однорідність у відповідності до пункту 1.2 загальної статті ДФУ 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N»

Визначено, що максимально допустиме стандартне відхилення ($3s$) вибірки становить 1.42, а найбільше значення відхилення результатів учасників ($|d_i|$) – 1.30.

Таким чином, вибірка виявилась однорідною, тому середнє значення кількісного вмісту пірацетаму було розраховано за результатами всіх учасників та склало 99.84 %.

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ ЗА ПОКАЗНИКОМ «КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ»

Для розрахунку кількісного вмісту пірацетаму у ТЗ, учасникам було надано інформацію щодо втрати в масі при висушуванні ТЗ.

Це значення склало 0.013 %, що можна вважати як незначуще та не враховувати у розрахунках кількісного вмісту. Але для збереження об'єктивності при оцінюванні, всі результати були перераховані організаторами на вміст води.

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ ЗА ПОКАЗНИКОМ «КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ»

28 (85 %) лабораторій отримали задовільні результати тестування; результати 5 лабораторій виходять за межі від приписного значення, більше, ніж на розраховане максимально припустиме відхилення результатів (0.64 %) і визначені як незадовільні.

Код лабораторії	Вміст пірацетаму, %	Приписне значення ТЗ, %	Відхилення від приписного значення, %	Результат тестування
31	99.84*	99.84	0.00	задовільний
36	99.83*		-0.01	задовільний
...
35	100.45*		0.61	задовільний
10	100.51*		0.67	незадовільний
32	99.01		-0.83	незадовільний
39	100.68		0.84	незадовільний
28	98.75		-1.09	незадовільний
37	98.53	-1.31	незадовільний	

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ ЗА ПОКАЗНИКОМ «КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ»

Відхилення результатів учасників від приписного значення кількісного вмісту пірацетаму у ТЗ



ПЕРЕВІРКА ВІДСУТНОСТІ СИСТЕМАТИЧНОЇ ПОХИБКИ СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ УЧАСНИКІВ

За результатами учасників розраховали середнє значення вмісту пірацетаму у ТЗ, а також значення медіани, визначені з результатів усіх учасників.

Порівняння середнього значення і медіани результатів учасників

Середнє значення	Медіана	Відхилення	Допустиме відхилення результатів
99.84	99.85	0.01	0.64
Критерій незначущості відхилення:			$\leq 0.64 * 0.32 = 0.20$
Висновок:			Незначуще

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Аналіз якості виконання випробувань

Не зважаючи на відносно невелику кількість незадовільних результатів, отриманих у тестуванні за методом РХ, учасники припустилися значної кількості помилок та невідповідностей у процесі виконання, інтерпретації та оформленні результатів.

Найбільша кількість зауважень виникла до якості виконання перевірки придатності хроматографічної системи та методики визначення супровідних домішок у ТЗ пірацетаму.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

ПІРАЦЕТАМ



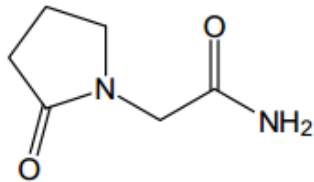
2.2.29. РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ

Piracetamum

• • •

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для відповідності критеріям придатності хроматографічної системи.

PIRACETAM



$C_6H_{10}N_2O_2$
[7491-74-9]

М.м. 142.2

• • •

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

2.2.46. МЕТОДИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО РОЗДІЛЕННЯ

• • •

ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ

Випробування придатності системи є невід'ємною частиною методики і використовуються для забезпечення необхідної якості функціонування хроматографічної системи. Номінальна ефективність, фактор утримування (коефіцієнт розподілу мас), ступінь розділення, відносне утримування і коефіцієнт симетрії є параметрами, які звичайно використовують для оцінки функціонування колонки. На хроматографічну поведінку системи можуть впливати такі фактори:

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Якщо немає інших зазначень в монографії, мають виконуватися такі вимоги:

- у випробуваннях на супровідні домішки або кількісних визначеннях для піка на хроматограмі, одержаній для розчину порівняння, фактор симетрії основного піка має бути від 0.8 до 1.5, якщо немає інших зазначень в монографії;
- у кількісних визначеннях активних компонентів

• • •

Якщо немає інших зазначень в монографії, максимальне допустиме відносне стандартне відхилення не має перевищувати відповідного значення, зазначеного в Табл. 2.2.46-1. Ця вимога не застосовна для випробувань на супровідні домішки.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Якщо немає інших зазначень в монографії, мають виконуватися такі вимоги:

• • •

- у випробуванні на супровідні домішки межа кількісного визначення (відповідна відношенню «сигнал/шум», що дорівнює 10) має дорівнювати або бути меншою мінімуму, що не враховується.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

ПІРАЦЕТАМ

Piracetamum

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (а):

- *ступінь розділення: не менше 3.0 між піками пірацетаму та домішки А,*
- *коефіцієнт симетрії: не більше 2.0 для піка пірацетаму.*

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (а):

Наважка ТЗ, мг	Об'єм 2-піролідону, мкл	Число теоретичних тарілок (N) піка пірацетаму	Фактор утримування (k) піка пірацетаму	Коефіцієнт симетрії (A_s) піка пірацетаму	Ступінь розділення (R_s)
-------------------	-------------------------------	---	--	---	------------------------------------

Розчин порівняння (b):

Розведення*	Площа піка	Середнє значення площі піка	Відношення сигнал/шум (S/N)	Межа кількісного визначення
-------------	------------	--------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Визначення супровідних домішок

Перевірка придатності хроматографічної системи

Межа кількісного визначення.

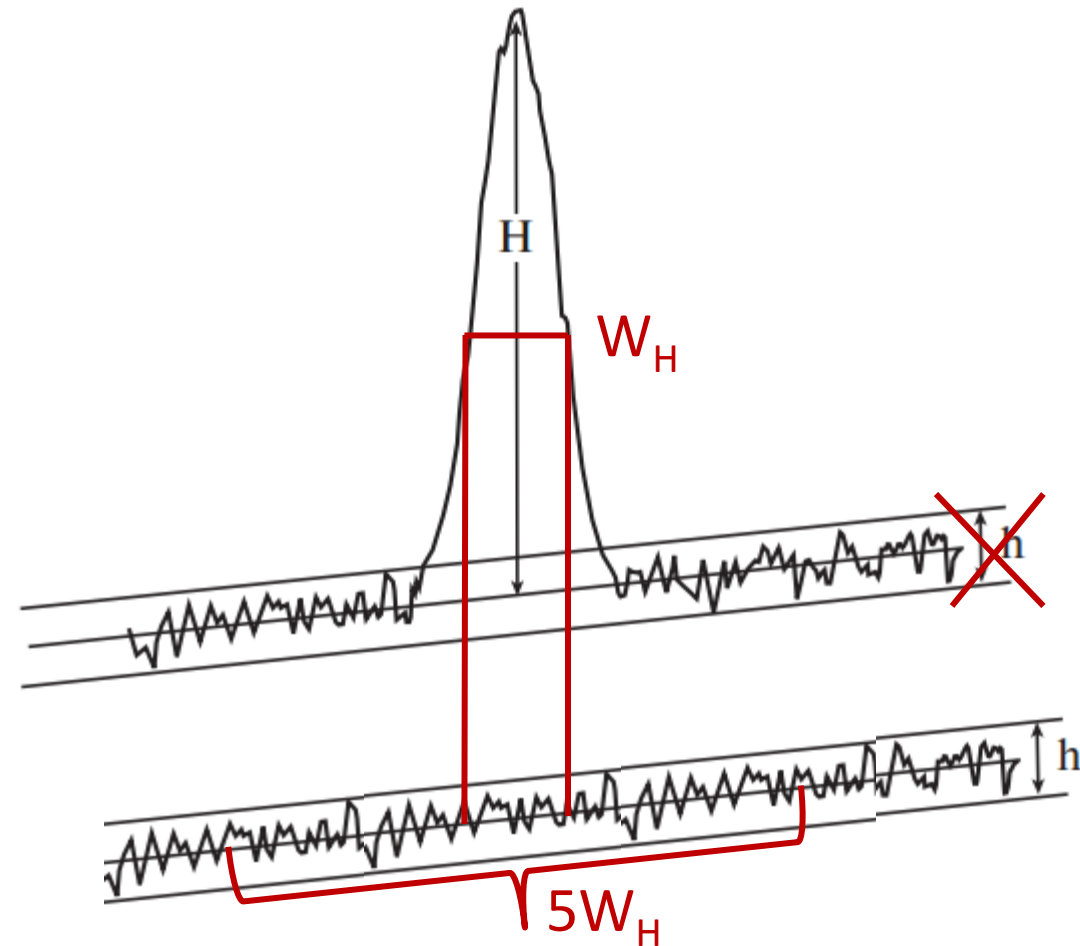
Найбільшою проблемою для учасників тестування виявилось завдання з визначення такого параметру придатності хроматографічної системи, як межа кількісного визначення (МКВ), що пов'язана зі співвідношенням «сигнал/шум» (S/N).

Тільки 8 (24 %) учасників в цілому вірно розраховували МКВ.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Відношення «сигнал/шум» (S/N)



Відношення «сигнал/шум» впливає на прецизійність кількісних визначень; дану величину розраховують за формулою:

$$S/N = \frac{2H}{h},$$

де:

H — висота піка (Рис. 2.2.46.-7), відповідного аналізованому компоненту на хроматограмі, одержаній для зазначеного розчину порівняння; висоту вимірюють від максимуму піка до екстрапольованої базової лінії сигналу, який спостерігається на відстані, що дорівнює як мінімум п'ятикратній ширині піка на його напіввисоті;

h — область фонового шуму на хроматограмі холостого розчину, одержаній після інжекції або нанесення холостого розчину, спостережувана на відстані, яка дорівнює п'ятикратній ширині на напіввисоті піка на хроматограмі зазначеного розчину порівняння, розміщеному, якщо це можливо, рівномірно навколо місцеположення піка.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Межа кількісного визначення.

2.2.46. МЕТОДИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО РОЗДІЛЕННЯ

— у випробуванні на супровідні домішки межа кількісного визначення (відповідна відношенню «сигнал/шум», що дорівнює 10) має дорівнювати або бути меншою мінімуму, що не враховується.

Межа кількісного визначення – це концентрація розчину у відсотках, для якої відношення «сигнал/шум» дорівнює 10

Розраховану межу кількісного визначення треба порівняти з рівнем, що не враховується, та пересвідчитися, що вона його не перевищує

*Монографія «Пірацетам»: для того, щоб межа кількісного визначення не перевищувала межу, що не враховується (0.05 %), відношення «сигнал/шум» для 0.1 %-го розчину порівняння (b) має становити не менше **20**.*

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
36	110.4	0.01%	0.009
14	177	0.006%	0.006
3	1:12	0.08 %	0.083
30	122.1	0.04 мкг/мл (0.008 %)	0.008
12	53.6	0.093 мкг/мл	0.019
34	61	0.082 мкг/мл	0.016
9	98.29	$5.1 \cdot 10^{-5}$ мг/мл	0.010
39	41.3	0.02 %	0.024

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
36	110.4	0.01%	0.009
14	177	0.006%	0.006

Розчин порівняння (b):

Розведення*	Площа піка	Середнє значення площі піка	Відношення сигнал/шум (S/N)	Межа кількісного визначення
навеска 49,98 мг → мерная колба 100,0 мл	27,15	27,11	177	0,006%
	27,25			
	26,94			

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
36	110.4	0.01%	0.009
14	177	0.006%	0.006
3	1:12	0.08 %	0.083
30	122.1	0.04 мкг/мл (0.008 %)	0.008
12	53.6	0.093 мкг/мл	0.019
34	61	0.082 мкг/мл	0.016
9	98.29	$5.1 \cdot 10^{-5}$ мг/мл	0.010
39	41.3	0.02 %	0.024

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
36	110.4	0.01%	0.009
14	177	0.006%	0.006
3	1:12	0.08 %	0.083
30	122.1	0.04 мкг/мл (0.008 %)	0.008
12	53.6	0.093 мкг/мл	0.019
34	61	0.082 мкг/мл	0.016
9	98.29	$5.1 \cdot 10^{-5}$ мг/мл	0.010
39	41.3	0.02 %	0.024

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
4	176.2	-	0.006
	179.5		0.006
	174.4		0.006
10	297	-	0.003
11	405.8	-	0.002
24	95.6	-	0.010
26	1624	МКВ, у розумінні валідаційної характеристики, не вивчалась під час виконання завдання згідно монографії.	0.001

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
31	150	>10	0.007
	156		0.006
	136		0.007
	140	>10	0.007
	142		0.007
	150		0.007
15	185	185>10	0.005

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
8	38	11823	0.026
18	(6*SD)=0.492; USP=1.034	10.15	-
21	27.1	12.40	0.037
	26.6	12.62	0.038
25	2.96	9.9	0.338
29	253.42	11838	0.004
33	12	6.8	0.083
35	1239	11965	0.001

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
32	51	0.05 %	0.020
19	364.7	0.05 %	0.003
	313.8		0.003
	428.3		0.002
27	-	0.05	
20	60.4	$\leq 0.05 \%$	0.017
28	20	$\leq 0.05 \%$	0.050

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
2	9.2	9.38238	0.109
	9.2	9.29752	0.109
16	32.2	0.0029 %	0.031
37	475	0.0042 %	0.002
13	59	0.09 %	0.017
7	147:1	0.00021 мг/мл (МКВ визначали за допомогою калібрувального графіку)	0.007
17	-0.2904	0.1 %	
	-0.5285	0.1 %	

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Результати визначення параметру

Межа кількісного визначення

код лабораторії	S/N	МКВ, вказане учасниками	МКВ, %, перераховане організаторами
3	1:12	0.08 %	0.083 > 0.05!
25	2.96	9.9	0.338 > 0.05!
33	12	6.8	0.083 > 0.05!
2	9.2	9.38238	0.109 > 0.05!

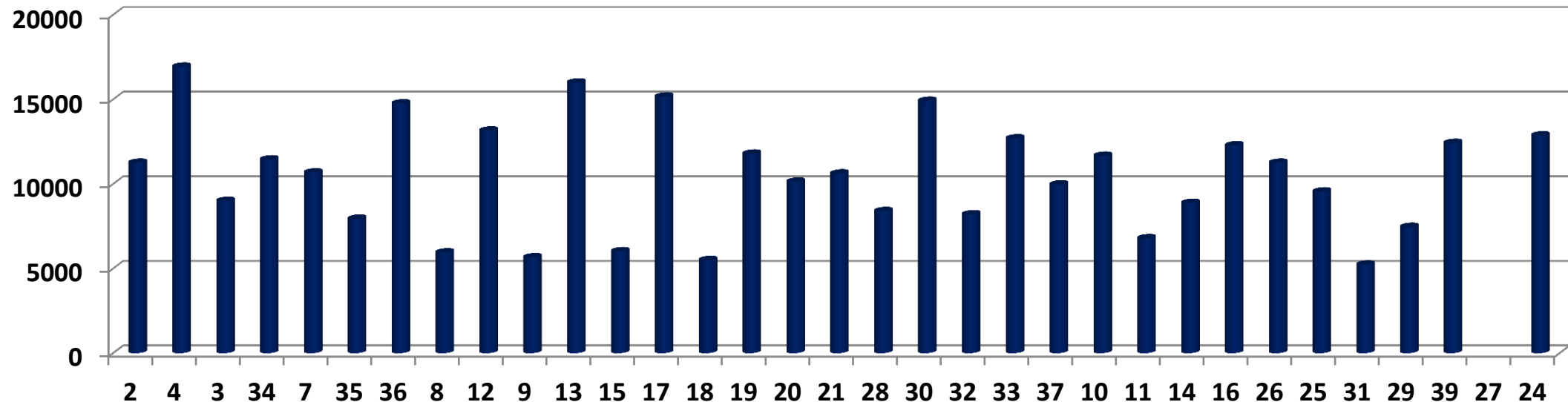
На практиці у 4 лабораторій (12 %) МКВ перевищувало рівень, що не враховується (0.05 %) і вони проводили аналіз не дотримуючись фармакопейний вимог

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (а):

Число теоретичних тарілок (N)

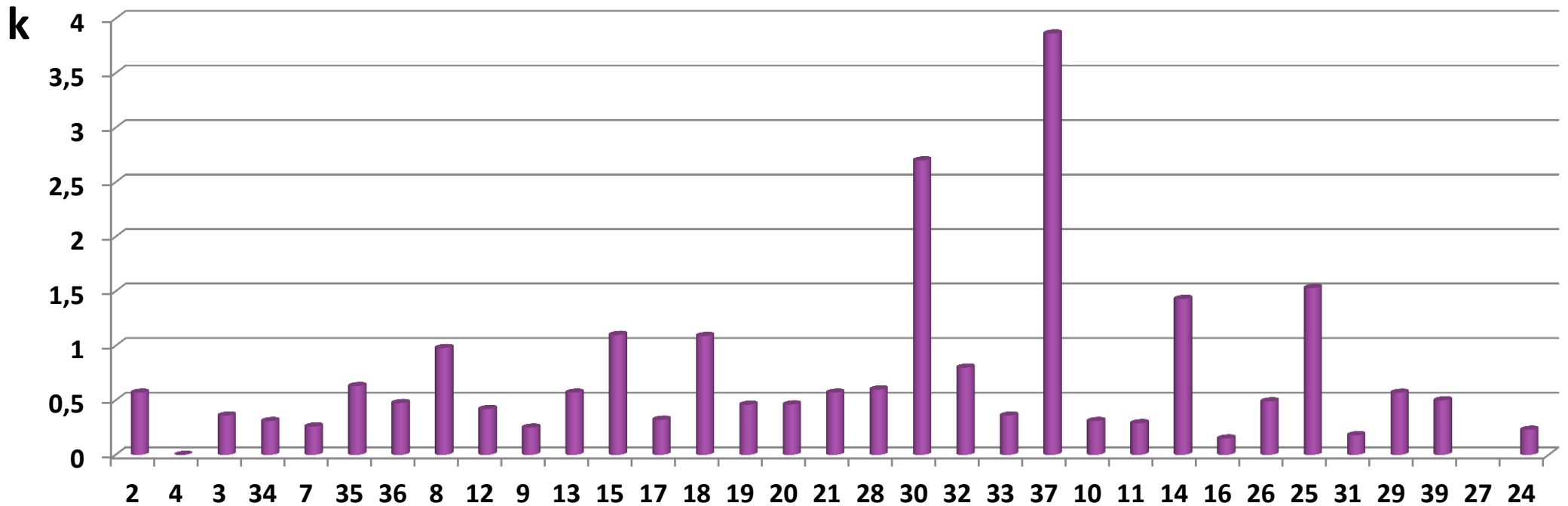


ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (а):

Фактор утримування (k): $2 \div 10$ або $1,5 \div 4$

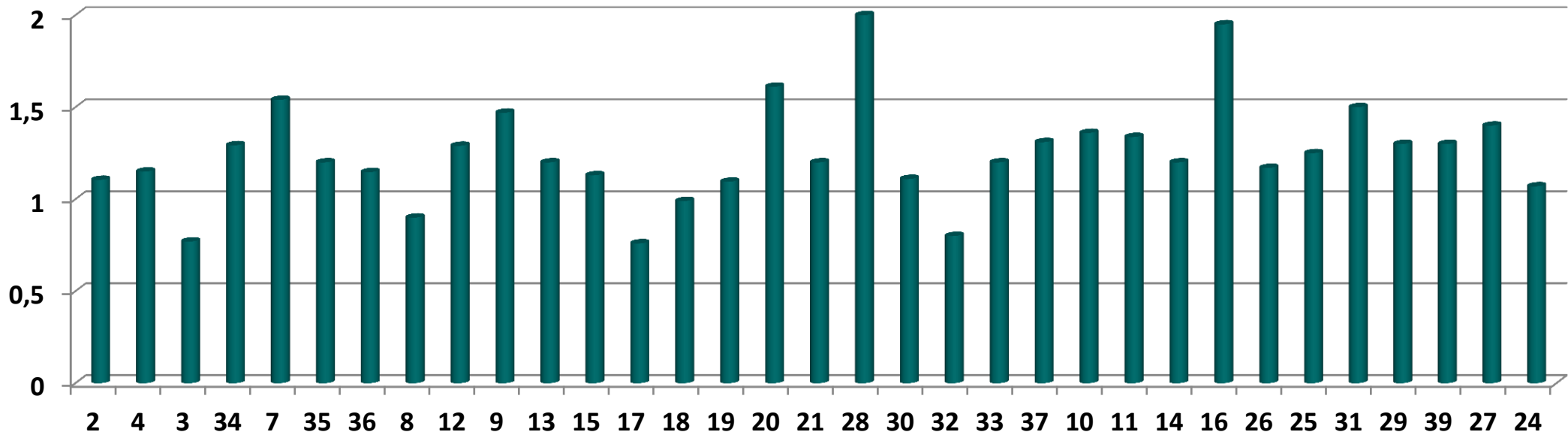


ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (а):

Коефіцієнт симетрії (A_s): не більше 2,0

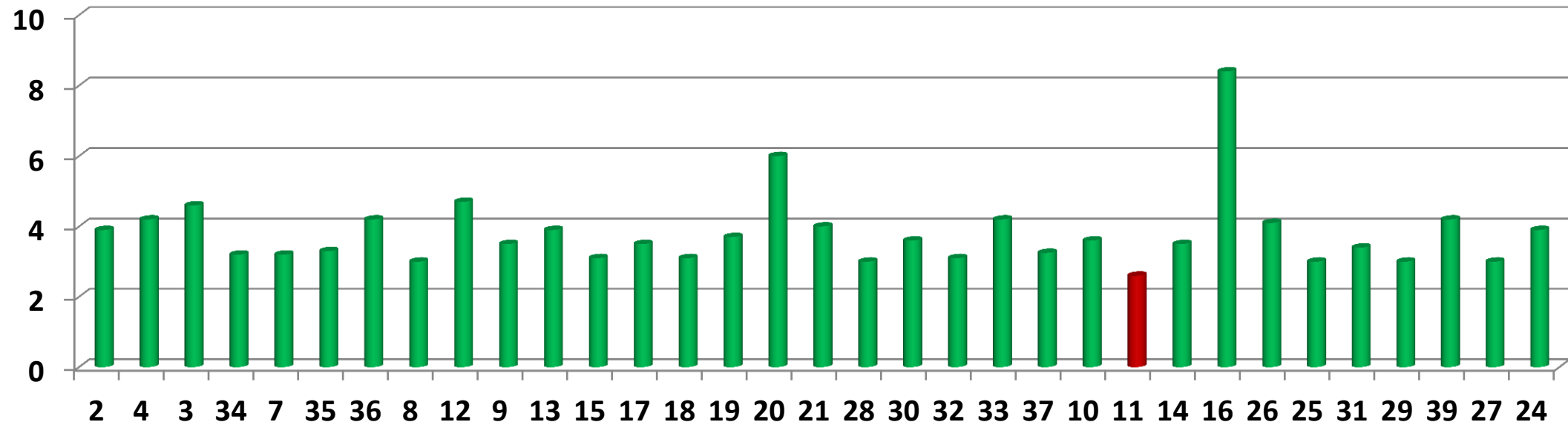


ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (а):

Ступінь розділення (R_s): не менше 3,0



ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Визначення супровідних домішок

Процес виконання аналізу

Учасник під кодом 18 вказав зворотній порядок виходу піків на хроматограмі розчину порівняння (а) – спочатку пік 2-піролідону, а потім пік пірацетаму, що відрізняється від порядку виходу піків, визначеному всіма іншими учасниками (у тому числі при використанні аналогічної колонки), та визначеному організаторами при атестації ТЗ.

Визначення відносного часу утримування домішок:

- учасники 16, 17, 18, 27, 36, 37 вказали фактичний, а не відносний час утримування;
- лабораторії 11, 13, 15, 18 не вірно ідентифікували домішки за відносним часом утримування;
- учасник під кодом 2 вказав час утримування домішок, що відсутні.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Визначення супровідних домішок

Оцінювання вмісту домішок

- у лабораторій під кодом 18, 20 вміст однієї або декількох домішок перевищує рівень, що не враховується (0.05%);
- учасник під кодом 18 розраховував вміст домішок методом внутрішнього нормування;
- у лабораторії 11 вміст домішок перевищив не тільки межу, що не враховується, а і припустиму межу вмісту домішок згідно регламентації;

Код учасника	Вміст домішок, у %						Висновок учасника	Результат тестування
	A	B	C	D	неідентиф.	Сума		
20	0.07*	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	0.07*	ВР	незадовільний
15	відсутні	0.004	відсутні	0.01	0.004/0.0005/0.007	0.076	ВР	незадовільний
18	відсутні	відсутні	0.055	0.087	відсутні	0.143	ВР	незадовільний
11	відсутні	відсутні	відсутні	0.17	0.30/0.33/0.09/0.10	0.61	НВР	незадовільний

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Визначення супровідних домішок

Лабораторія 15 вказала вміст кожної знайденої домішки менше за межу, що не враховується, але замість того, щоб ігнорувати ці домішки, припустилася помилки при знаходженні їх суми, тому що використала не вірний спосіб розрахунку.

$$x (\%) = \frac{S_1 \cdot 0.3}{S_0},$$

Результати визначення супутніх домішок в ТЗ пірацетаму
Випробовуваний розчин (а):

Наважка ТЗ, мг	Розведення*	Площа піка домішки А	Площа піка домішки В	Площа піка домішки С	Площа піка домішки D	Площі піків неспецифікованих домішок
50,3	50,3 мг субстанції розчиняють у суміші ацетонітрил РІ-вода Р (10:90) і доводять об'єм тією самою сумішшю до 100,0 мл. Мірний посуд Simax, класу А: колба на 100,0	-	878	-	2088	1069; 103; 1652
		-	862	-	2417	1043; 127; 1771
		-	809	-	2633	1027; 128; 1730
	
Середнє значення площі піка		-	850	-	2379	1046; 119; 1718
Відносний час утримування		-	0,74	-	2,72	1,63; 2,83; 5,01
Сума площ піків		6112				
Вміст домішки у ТЗ, %**		-	<u>0,004</u>	-	<u>0,01</u>	<u>0,004; 0,0005; 0,007</u>
Сума домішок у ТЗ, %**		<u>0,076</u>				

* Вкажіть стадії розведення, мірний посуд, який використовували

** Дана інформація представляється факультативно. У разі її надання зазначте спосіб розрахунку.

Розрахунок для кожної домішки А, В, С, D і кожної неспецифікованої домішки:

$$x (\%) = \frac{S_1 \cdot 0.1}{S_0}, \text{ де}$$

S₁- середнє значення площі піку для кожної домішки А, В, С, D і кожної неспецифікованої домішки;

S₀ - середнє значення площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

Розрахунок для суми домішок А, В, С, D і неспецифікованих домішок:

$$x (\%) = \frac{S_1 \cdot 0.3}{S_0}, \text{ де}$$

S₁- середнє значення площі піку для домішок А, В, С, D і неспецифікованих домішок;

S₀ - середнє значення площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Визначення супровідних домішок :

Оцінювання вмісту домішок

- Учасники під кодами 10, 37 аналогічно до лабораторії 15 розраховували суму домішок, хоча площа піка жодної домішки не перевищувала рівень, що не враховується. Оскільки сума домішок також виявилась меншою за рівень, що не враховується (0.05 %), ці лабораторії уникли незадовільної оцінки.

Код учасника	Вміст домішок, у %						Висновок учасника	Результат тестування
	A	B	C	D	неідентиф.	Сума		
10	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	0.007/0.005/0.008	0.02	ВР	задовільний
37	0.001	0.0051	0.0069	0.0062	0.000108	0.03	ВР	задовільний
15	відсутні	0.004	відсутні	0.01	0.004/0.0005/0.007	0.076	ВР	незадовільний

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Кількісне визначення

Основною невідповідністю при кількісному визначенні було неспівпадіння кількості паралельних хроматограм випробовуваного розчину (b) з кількістю паралельних хроматограм розчину порівняння (c), для якого контролюється необхідна кількість паралельних хроматограм.

Учасники, визначивши необхідну кількість паралельних хроматограм розчину порівняння (c), мали отримувати таку ж кількість паралельних хроматограм для випробовуваного розчину (b). Цих вимог не дотрималися лабораторії з кодами 15, 19, 30, 35, 36, 39.

Крім того:

- величина відносного стандартного відхилення розчину порівняння (c) перевищує допустиме значення для трьох паралельних хроматограм в учасників під кодами 4, 33;
- учасник під кодом 28 розраховував стандартне відхилення не для паралельних хроматограм, а для одиничних значень площ піків 2-х паралельних випробувань.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Кількісне визначення

неспівпадіння кількості паралельних хроматограм випробовуваного розчину (b) з кількістю паралельних хроматограм розчину порівняння (c)

Розчин порівняння (c):

Наважка СЗ, m_0 , мг	Розведення*	Площа піка (S_0)	Площа піка, середнє значення, ($S_{0сер}$)	RSD, %
50,2	$m_0 \rightarrow 100,0$ мл 10,0 мл \rightarrow 50,0 мл	4621475	4620814	0,019
		4621139		
		4619826		

* Вкажіть стадії розведення, мірний посуд, який використовували

Випробовуваний розчин (b):

Наважка ТЗ (m_1), мг	Розведення*	Площа піка (S)	Площа піка, середнє значення ($S_{сер}$)	Вміст пірацетаму ($C_6H_{10}N_2O_2$) у ТЗ (X), %**
49,0	$m_0 \rightarrow 100,0$ мл 10,0 мл \rightarrow 50,0 мл	4560613	4560521	100,9
		4560430		
50,2	$m_0 \rightarrow 100,0$ мл 10,0 мл \rightarrow 50,0 мл	4623832	4627893	100,0
		4631953		
Середнє значення вмісту пірацетаму ($C_6H_{10}N_2O_2$) у ТЗ, %				100,5
RSD, %				0,63

* Вкажіть стадії розведення, мірний посуд, який використовували: колби мірні класу А, піпетки Мору

ОЦІНКА ЯКОСТІ ТЕСТУВАННЯ ТА

Кількісне визначення

неспівпадіння кількості паралельних хроматограм випробовуваного розчину (b) з кількістю паралельних хроматограм розчину порівняння (c)

Розчин порівняння (c):

Наважка СЗ, m_0 , мг	Розведення*	Площа піка (S_0)	Площа піка, середнє значення, ($S_{0сер}$)	RSD, %
50,3	Наважку ФСЗ пірацетаму розчинили у суміші ацетонітрил РІ – вода Р (10:90) і довели об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100,0 мл. 10,0 мл отриманого розчину довели сумішшю ацетонітрил РІ – вода Р (10:90) до 50,0 мл. Використовували мірний посуд класу А.	4001,07764	4000,50283	0,02 %
		4001,32056		
		4000,02539		
		3999,05859		
		4001,03198		

* Вкажіть стадії розведення, мірний посуд, який використовували

Випробовуваний розчин (b):

Наважка ТЗ (m_1), мг	Розведення*	Площа піка (S)	Площа піка, середнє значення ($S_{сер}$)	Вміст пірацетаму ($C_6H_{10}N_2O_2$) у ТЗ (X), %**
50,2	Наважку субстанції розчинили у суміші ацетонітрил РІ – вода Р (10:90) і довели об'єм розчину сумішшю розчинників до 100,0 мл. 10,0 мл отриманого розчину довели сумішшю ацетонітрил РІ – вода Р (10:90) до 50,0 мл. Використовували мірний посуд класу А.	4020,02808	4018,3120	100,46
		4017,37769		
		4017,53027		
49,5	10,0 мл отриманого розчину довели сумішшю ацетонітрил РІ – вода Р (10:90) до 50,0 мл. Використовували мірний посуд класу А.	3962,33276	3961,4924	100,23
		3961,69385		
		3960,45068		
Середнє значення вмісту пірацетаму ($C_6H_{10}N_2O_2$) у ТЗ, %				100,3
RSD, %				0,16

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Інші невідповідності

Невідповідності параметрам методики

- ❑ не вірно доводили рН рухомої фази (доводили рН тільки розчину дикалію гідрофосфату): учасник під кодом 26;
- ❑ для приготування розчину порівняння (а) замість 5 мг субстанції пірацетаму брали 50 мг: учасники під кодами 16, 18;
- ❑ учасники 3, 11, 19, 32, 37 не вірно вказали приготування розчину порівняння (b), але за площами піків можна визначити, що розчин готували відповідно до методики;
- ❑ лабораторія під кодом 14 допустила помилку при приготуванні розчину порівняння (b) (при оцінці за площею випробовуваного розчину (b) концентрація розчину порівняння (b) в 2.5 рази більша);
- ❑ у лабораторії 13 маса наважок для приготування випробовуваних розчинів (а) співпадає з масою наважок для приготування розчинів порівняння (с), які готуються із стандартного зразку, а маса наважок для приготування випробовуваних розчинів (b) не співпадає з вказаною масою наважок для приготування випробовуваних розчинів (а).

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Інші невідповідності: Невідповідності параметрам методики

Випробовуваний розчин (а):

Наважка ТЗ, мг	Розведення*	Площа піка домішки А	Площа піка домішки В	Площа піка домішки С	Площа піка домішки D	Площі піків неспецифікованих домішок			
						1.1	0.94	1.3	2
49,89	1) m → в мірну колбу класу А 100 мл	1.4	0	0	0	1.1	0.94	1.3	2
		1.5	0	0	0	1.6	1	1.6	2.1
		1.2	0	0	0	1.3	0.99	1	2.5
Середнє значення площі піка		1,4	0	0	0	1,3	1	1,3	2,2
Відносний час утримування		0,8	0	0	0	1,5	1,5	2,4	3,8
Сума площ піків		7,2							
49,91	1) m → в мірну колбу класу А 100 мл	1.4	0	0	0	1.2	0.87	1.2	2.5
		1.4	0	0	0	1.4	1.1	1.8	2.6
		1.2	0	0	0	1.2	0.85	1.9	2.2

Розчин порівняння (с):

Наважка СЗ, m ₀ , мг	Розведення*	Площа піка (S ₀)	Площа піка, середнє значення, (S _{0сер})	RSD, %
49,89	1) m → в мірну колбу класу А 100 мл 2) 10 мл (піпетка Мора) → в мірну колбу А 50мл	4144.70	4143.70	0.01%
		4143.10		
		4143.60		
		4143.70		
		4143.40		
49,91	1) m → в мірну колбу класу А 100 мл 2) 10 мл (піпетка Мора) → в мірну колбу А 50мл	4139.00	4137.34	0.04%
		4138.50		
		4136.80		
		4135.20		
		4137.20		

* Вкажіть стадії розведення, мірний посуд, який використовували

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Інші невідповідності

Заповнення форми протоколу та представлення даних

- ❑ не вказано число теоретичних тарілок: учасник під кодом 27;
- ❑ не вказано фактор утримування: учасники під кодами 4, 27;
- ❑ не вказано значення сигнал/шум: учасник під кодом 27;
- ❑ вказано тільки середні площі піків розчинів порівняння і випробовуваних розчинів: учасник під кодом 27;

Перевірка придатності хроматографічної системи

Розчин порівняння (a):

Наважка ТЗ, мг	Об'єм 2-піролідону, мкл	Число теоретичних тарілок (N) піка пірацетаму	Фактор утримування (k) піка пірацетаму	Коефіцієнт симетрії (A_s) піка пірацетаму	Ступінь розділення (R_s)
5,0	10,0	-	-	1,4	3,0

Розчин порівняння (b):

Розведення*	Площа піка	Середнє значення площі піка	Відношення сигнал/шум (S/N)	Межа кількісного визначення
50 мг в 100 мл; 1 мл до 100 мл; 5 до 50 мл	-	21865,0	-	0,05 %
	...			

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Інші невідповідності

Заповнення форми протоколу та представлення даних

- замість назви ваг вказано назву рН-метра: учасник під кодом 35;
- не вказано приготування випробовуваних розчинів: учасник під кодом 24;
- не приведено формулу розрахунку вмісту пірацетаму: учасник під кодом 16;
- вказано різні колонки у формі протоколу та на хроматограмах: учасник під кодом 18;
- для вмісту домішок у протоколі під * наведено «нижче зазначеного рівня (менше 0.1 %)», але рівень, що не враховується становить 0.05 %: учасник під кодом 36;
- учасник під кодом 29 зазначив «сума площ усіх піків ... менш 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %)». Слід зауважити, що з напівплощею основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (рівнем, що не враховується) слід порівнювати площі окремих домішок, і, в залежності від результатів порівняння, брати до розрахунку суми площ піків тільки тих домішок, що перевищують напівплощу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Інші невідповідності

Метрологічна повірка і кваліфікація обладнання

- Усі лабораторії проводили метрологічну повірку приладів.
- Учасник під кодом 24 не вказав дату повірки хроматографу, учасники під кодами 4, 27, 32, 37 не проводили кваліфікацію хроматографа, або проводили її більше року тому, лабораторія під кодом 31 вказала не інформативні параметри кваліфікації хроматографу (контроль цілісності обладнання, контроль кліматичних умов).
- Учасники 4, 27 і 32 не проводили кваліфікацію ваг або проводили її більше року тому.
- Учасник під номером 4 не вказав, а під кодами 17, 20, 33 не вірно вказали невизначеність рН-метру. Не вказані параметри калібрування рН метру у лабораторій 3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 25, 27, 28, 29, 33, 36.

ОЦІНКА ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ПОМИЛОК

Статистична оцінка стану контролю якості ЛЗ за показниками «Супровідні домішки» і «Кількісне визначення» методом РХ

Раунд	Рік	Метод/методика	Учасників	Незад.	Критерій	Висновок
2	2002	Визначення вмісту кофеїну у 0,4% розчині кофеїну	10	2	3.3	ОК
3	2003	Кількісні визначення лінкомицину у субстанції	20	0		ОК
8	2010	Визначення супровідних домішок у ТЗ лінкомицину гідрохлорида	33	1	5.5	ОК
13	2017	Визначення супровідних домішок пірацетаму методом РХ	33	4	5.5	ОК
13	2017	Кількісне визначення пірацетаму методом РХ	33	5	5.5	ОК

ВИСНОВКИ

1. В тестуванні за тестовим завданням «Визначення супровідних домішок у субстанції пірацетаму і кількісне визначення пірацетаму методом РХ» прийняло участь 33 лабораторії з яких 28 лабораторій фармацевтичних підприємств України та 5 лабораторій інших організацій, які здійснюють контроль якості ЛЗ в Україні.
2. 29 лабораторій (88 % учасників) отримали задовільні результати тестування при визначенні супровідних домішок методом РХ.
3. 28 лабораторій (85 % учасників) отримали задовільні результати тестування при кількісному визначенні пірацетаму методом РХ.
4. Дві лабораторії під кодами 9 і 34 виконали тестове завдання без зауважень щодо якості виконання випробувань та дотримання фармакопейних вимог і вимог прийнятої лабораторної практики у тестуванні методом РХ.
5. Статистичний аналіз отриманих результатів тестування свідчать про задовільний стан виконання випробувань щодо визначення супровідних домішок та кількісного визначення діючої речовини у субстанції лабораторіями фармгалузі України.



Дякую за увагу!