

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В СУБСТАНЦИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ

*ДМИТРИЕВА МАРИНА, К. ФАРМ. НАУК,
ЗАВ. СЕКТОРОМ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ППТ*

15 мая 2018
г. Киев

Научно-методический семинар «Результаты 14 раунда
Программы профессионального тестирования»

ЦЕЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ

- обеспечение получения достоверных результатов при количественном определении действующего вещества в субстанции методом потенциометрического титрования в лабораториях контроля качества лекарственных средств;
- предоставление участникам необходимой информации для выявления проблем и усовершенствования их работы при использовании метода потенциометрического титрования

ЗАДАЧИ ТЕСТИРОВАНИЯ

- определить содержание действующего вещества в тестовом образце (ТО) эналаприла малеата в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ/Ph.Eur. 2.2.20 «Потенциометрическое титрование» и 2.2.32 «Потеря в массе при высушивании»;
- представить результаты определения путем заполнения формы протокола.

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Тестовое задание:

- методика определения в соответствии с показателем «Количественное определение» монографии Ph.Eur. «Эналаприла малеат»
 - ▣ 2.2.20 «Потенциометрическое титрование»
 - ▣ 2.2.32 «Потеря в массе при высушивании»
 - ▣ 4.2.2. «Титрованные растворы»
- форма для занесения результатов тестирования.

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Регламентируемое содержание эналаприла малеата в монографии «Эналаприла малеат» ГФУ/Ph.Eur составляет от 98.5 % до 101.5 % в пересчете на сухое вещество.

ТЕСТОВЫЕ ОБРАЗЦЫ

Субстанция эналаприла малеата, серия 5112-16-066, производства Zhejiang hunhni pharmaceutical co LTD, Китай, предоставленная украинским предприятием.

Результат аттестации:

ТО эналаприла малеата соответствует требованиям фармакопейной монографии «Эналаприла малеат» по показателю «Количественное определение».

Содержание эналаприла малеата в пересчете на сухое вещество 100.11% с доверительным интервалом 0.42%).

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Формальный критерий

Правильность выводов о соответствии количественного содержания эналаприла малеата в ТО регламентации показателя «Количественное определение» монографии «Эналаприла малеат» ГФУ/Ph.Eur.

- **Участники, чьи выводы о соответствии ТО эналаприла малеата требованиям монографии соответствуют выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими удовлетворительные результаты тестирования.**
- **Участники, чьи выводы о соответствии ТО эналаприла малеата требованиям монографии не соответствуют выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими неудовлетворительные результаты тестирования.**

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Дополнительно оценивали отклонение результатов участников тестирования от приписного значения содержания эналаприла малеата в ТО по RSD результатов.

- Результаты участников, отклонение которых не превышали $2 \times \text{RSD}$ считались корректными.
- Результаты участников, отклонение которых превышали $3 \times \text{RSD}$ считались некорректными.
- Результаты участников, отклонение которых находились между $2 \times \text{RSD}$ и $3 \times \text{RSD}$ считались сомнительными.

В качестве приписного значения использовали аттестованное значение содержания эналаприла малеата в ТО.

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценивали правильность аттестованного значения содержания эналаприла малеата в ТО и отсутствие систематической ошибки в результатах участников.

Используя подходы «робастной статистики», сравнивали аттестованное значение содержания эналаприла малеата в ТО и среднее значение результатов участников с медианой, рассчитанной по результатам участников.

Неопределенность содержания эналаприла малеата 1.5 %, тогда максимально допустимая неопределенность анализа $0.32 \times 1.5 \% = 0.48 \%$.

Правильность аттестованного значения подтверждена, если его отличие от медианы не превышает 0.48 %.

Систематическая ошибка отсутствует, если смещение среднего значения результатов участников относительно медианы не превышает 0.48 %.

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Качество результатов, полученных участниками, т.е. соблюдение фармакопейных требований, а именно общих статей ГФУ / Ph. Eur. 2.2.20 «Потенциометрическое титрование» и 2.2.32 «Потеря в массе при высушивании», раздела Ph. Eur. 4.2.2. «Титрованные растворы», а также требований надлежащей лабораторной практики при определении содержания действующего вещества методом потенциометрического титрования с учетом потери в массе при высушивании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

В тестировании по показателю «Количественное определение действующего вещества в субстанции эналаприла малеата методом потенциометрического титрования» приняла участие **31** лаборатория, среди них:

- 22 лаборатории фармацевтических предприятий Украины;
- 7 лабораторий других организаций Украины, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств;
- 2 лаборатории контроля качества лекарственных средств из стран ближнего зарубежья.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

Все участники тестирования сделали вывод о **соответствии качества ТО эналаприла малеата** по показателю «Количественное определение» требованиям фармакопейной монографии «Эналаприла малеат» и получили **удовлетворительные результаты тестирования**

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Проверка правильности аттестованного значения содержания действующего вещества в ТО эналаприла малеата

Сравнение аттестованного значения и медианы результатов участников

Аттестованное значение	Медиана	Отклонение	Максимальная неопределенность методики
100.11 %	99.92 %	0.19	1.5 %
Критерий незначимости отклонения:			$\leq 1.5 * 0.32 = 0.48$
Вывод:			Незначимо

Правильность аттестованного значения подтверждена

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Проверка отсутствия систематической ошибки среднего результата участников

По результатам всех участников рассчитывали среднее значение содержания действующего вещества в ТО эналаприла малеата и значение медианы.

Среднее значение	Медиана	Отклонение	Максимальная неопределенность методики
99.85 %	99.92 %	0.07	1.5 %
Критерий незначимости отклонения:			$< 1.5 * 0.32 = 0.48$
Вывод:			Незначимо

Результаты участников не отягощены систематической ошибкой

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

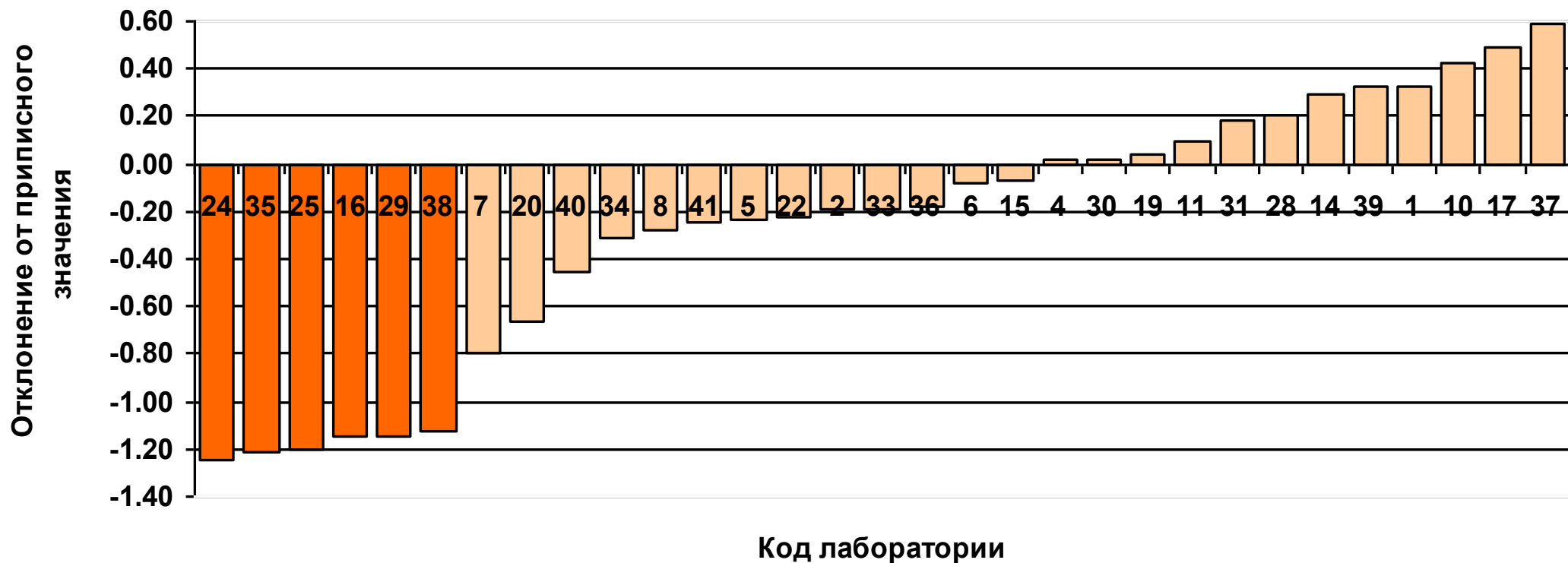
Результаты 6 лабораторий
(19.3 % участников)
отклоняются от приписного
значения более чем на
величину $2 \times RSD$, но менее чем
на величину $3 \times RSD$, и отнесены
к категории «сомнительные».

Код	Участники	Пересчет	Отклонение
38	98.99	98.99	1.12
29	98.96	98.96	1.15
16	98.9	98.96	1.15
25	98.91	98.91	1.20
35	98.9	98.90	1.21
24	98.9	98.86	1.25
8	99.8	99.83	0.28
14	100.4	100.40	0.29
34	99.80	99.80	0.31
39	100.4	100.43	0.32
1	100.43	100.43	0.32
10	100.5	100.53	0.42
40	99.66	99.66	0.45
17	100.6	100.60	0.49
37	100.70	100.70	0.59
20	99.44	99.44	0.67
7	99.3	99.31	0.80
38	98.99	98.99	1.12
29	98.96	98.96	1.15
16	98.9	98.96	1.15
25	98.91	98.91	1.20
35	98.9	98.90	1.21
24	98.9	98.86	1.25

Среднее значение	99.85 %
RSD	0.55 %
$2 \times RSD$	1.10 %
$3 \times RSD$	1.65 %

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

*Отклонение значения содержания действующего вещества в ТО
эналаприла малеата от приписного значения*



ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Оборудование: весы

Все участники использовали поверенные весы

14, 16, 17, 24, 25 и 28 не проводили квалификацию больше года.

Из сходимости и линейности оценена неопределенность взвешивания.
(кроме 6 и 41- не указали линейность, 34 - сходимость в %, а не в мг)

При нескольких диапазонах - использовали наилучший вариант.

Неопределенность взвешивания у лабораторий под кодами 33 и 24 существенно выше рекомендуемой и составляет 1.2 мг и 2.3 мг соответственно

Неопределенность взвешивания лабораторий под кодом 4, 5, 7, 11, 14, 16, 17, 19, 20, 29, 35, 37, 38 и 40 находится в пределах 0.3 - 0.6 мг, что также превышает рекомендуемую (0.2 мг).

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Оборудование: сушильные шкафы

Поверку сушильных шкафов не проводили лаборатории под кодом 6 и 4.

Лаборатории под кодом 14, 16, 24, 28, 30 и 33 проводили квалификацию сушильных шкафов больше года назад.

Следует положительно отметить, что лабораториями под кодом 6, 37 и 40 проведена квалификация сушильных шкафов в соответствии с современными требованиями, с использованием стандартного вещества амоксициллина тригидрата.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Оборудование: титраторы

Все участники использовали поверенные приборы для титрования.

Лаборатории под кодом 14, 24 и 41 проводили квалификацию бюретки больше года назад.

Лаборатории под кодом 10, 25, 28, 34 и 38 использовали бюретки объемом 20 мл, при этом на титрование уходило около одной трети объема бюретки. Это не соответствует общепринятой лабораторной практике, где рекомендуется, чтобы объем, пошедший на титрование, составлял около $2/3$ объема бюретки или, как минимум, не менее половины.

Участник под кодом 24 использовал бюретку объемом 5 мл, при этом объем, пошедший на титрование, превышал объем бюретки.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

***Участники 4, 6, 10, 14, 16, 17, 24, 25, 28, 30, 33, 34, 38
допустили отклонения от требований общепринятой
лабораторной практики***

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение потери в массе при высушивании

Определение потери в массе при высушивании эналаприла малеата проводится при 105 °С; в монографии указано конкретное значение температуры, а не температурный интервал, т.е. в соответствии с ГФУ / Ph. Eur. 2.2.32 допустимое отклонение температуры $\pm 2^\circ\text{C}$, что составляет интервал (103-107)°С.

Участник 41 определяли потерю в массе при высушивании не при требуемой температуре

Участник 1 некорректно указал интервал температуры, однако фактическая температура высушивания при округлении попала в требуемый диапазон.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определ

В национальн
высушива

В информаци
деталей
для прове
использа
регламен
составля

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)
7, Allée Kastner CS 30026, F-67081 Strasbourg (France)
Tel. +33 (0)3 88 41 20 35 Fax. + 33 (0)3 88 41 27 71
For any questions: www.edqm.eu (HelpDesk)



INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard

Amoxicillin trihydrate for performance verification CRS batch 2

1. Identification

Catalogue code: Y0001521

Unit Quantity: ca 5000 mg

2. Scientific Information

2.1 Intended use

Reference Standard for laboratory tests as prescribed in the European Pharmacopoeia only.
Established for use with the monograph(s): 2.2.32., 2.5.12., 2.5.32. (oven technique).

2.2 Analytical information related to intended use, when applicable

2.2.32. – Loss on drying

Certified loss on drying value¹⁾: 127.9 mg/g

Uncertainty²⁾: 1.3 mg/g

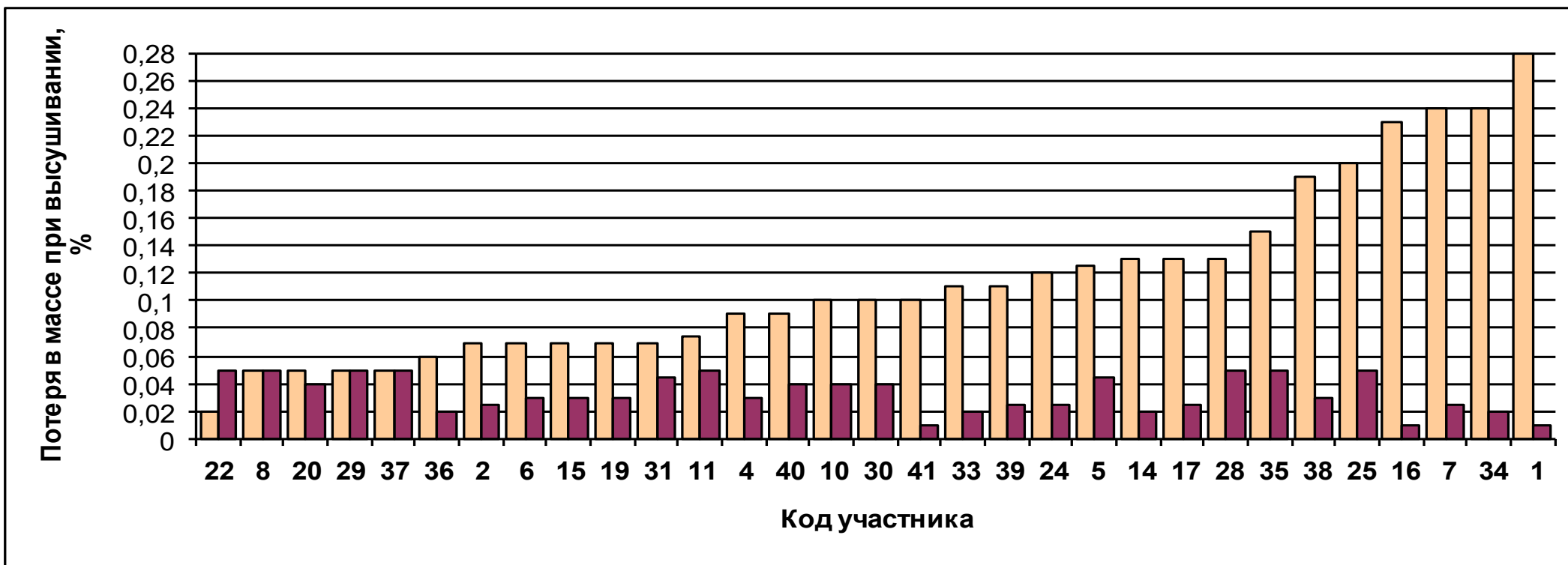
Test procedure: Determine the loss on drying in triplicate using 500 mg of substance per determination. Drying conditions: 105 °C for 5 h (Ph. Eur. method 2.2.32. d))

Container dimensions (recommended): diameter about 50 mm; height about 30 mm.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Определение потери в массе при высушивании – высота слоя

Зависимость потери в массе при высушивании ТО от толщины слоя вещества



Четкая корреляция не обнаружена, учитывая, что величины потери в массе очень малы, и толщина слоя, указанная некоторыми участниками сомнительна, исходя из указанных геометрических параметров бьюков, однако общая тенденция наблюдается

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – подготовка калия гидрофталата

В 4.2.2. «Титрованные растворы» Ph.Eur. стандартизуют 0.1 М раствор NaOH по стандартному веществу калия гидрофталата PO, которое перед использованием перекристаллизовывают из кипящей воды при 35 °С и сушат до постоянной массы при температуре 110 °С.

Участники 30, 40 использовали сертифицированное стандартное вещество калия гидрофталата, однако его также необходимо высушивать перед использованием, чего участник 30 не сделал, а участник 40 указал дату высушивания калия гидрофталата после стандартизации титранта.

Участники под кодом 16, 28, работая не с сертифицированным веществом калия гидрофталата, не доводили его до нужной кондиции перед использованием.

Лаборатории под кодом 1, 7, 11, 22 и 38 проводили высушивание калия гидрофталата PO не при указанной в фармакопее температуре.

Лаборатория под кодом 31 не указала дату высушивания калия гидрофталата.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – сроки стандартизации

Все участники, кроме лабораторий под кодом 8, 29, 37 и 40 стандартизовали титрант в день проведения количественного определения.

Четкие указания относительно допустимого промежутка времени между стандартизацией титранта и его использованием для титрования в фармакопее отсутствуют, однако, у одного из производителей реактивов есть рекомендации стандартизовать раствор натрия гидроксида не реже раза в неделю при рутинных испытаниях, при этом тщательно оберегая его от соприкосновения с внешней средой.

Лаборатория 8 стандартизовала титрант за 10 дней до его использования.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – время титрования

Время титрования одной пробы по информации участников занимает в среднем около 6 мин и составляет от 1,4 мин до 18 мин.

Данное различие очевидным образом не сказалось на результатах.

Участник 38 некорректно указал временные промежутки - на титрование пробы всего 2 мин, при этом время между добавляемыми порциями титранта указано 62,5 сек

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – объем порций титранта

4 участника (код 8, 31, 33, 36) прибавляли стартовый объем титранта - от 2.5 мл до 5 мл.

Объем порций титранта вблизи точки эквивалентности различается между участниками в 20 раз и составляет от 0.005 мл до 0.1 мл.

Корреляции между объемом порций титранта и результатами не прослеживается.

Участники 16 и 34 не представили данную информацию.

Лаборатории 1, 2 и 19 неверно указали, что объем порции титранта в начале титрования составляет ноль миллилитров - имели в виду стартовый объем титранта?

У лаборатории 20 указан неадекватный объем порций титранта в начале титрования (0.0005 мл), который меньше объема порций титранта вблизи точки эквивалентности.

Участники под кодом 19 и 38 вместо объема порций титранта вблизи точки эквивалентности указали объем титранта, пошедший на достижение точки эквивалентности.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – сходимостъ параллельных определений

Участники должны были привести относительное стандартное отклонение среднего значения ($RSD_{ср.}$), только две лаборатории 1 и 14 представили $RSD_{ср.}$. Остальные участники указали RSD единичного значения.

При этом RSD лабораторий под кодом 20, 24, 29, 34, 38 и 41 не выдерживает требований ГФУ / Ph. Eur. 4.2.2. «Титрованные растворы» к сходимости параллельных определений при стандартизации титранта.

Лаборатория 29 провела только 2 параллельных титрования и не только не достигла требований к RSD, но и действовала не в соответствии с требованиями общей статьи.

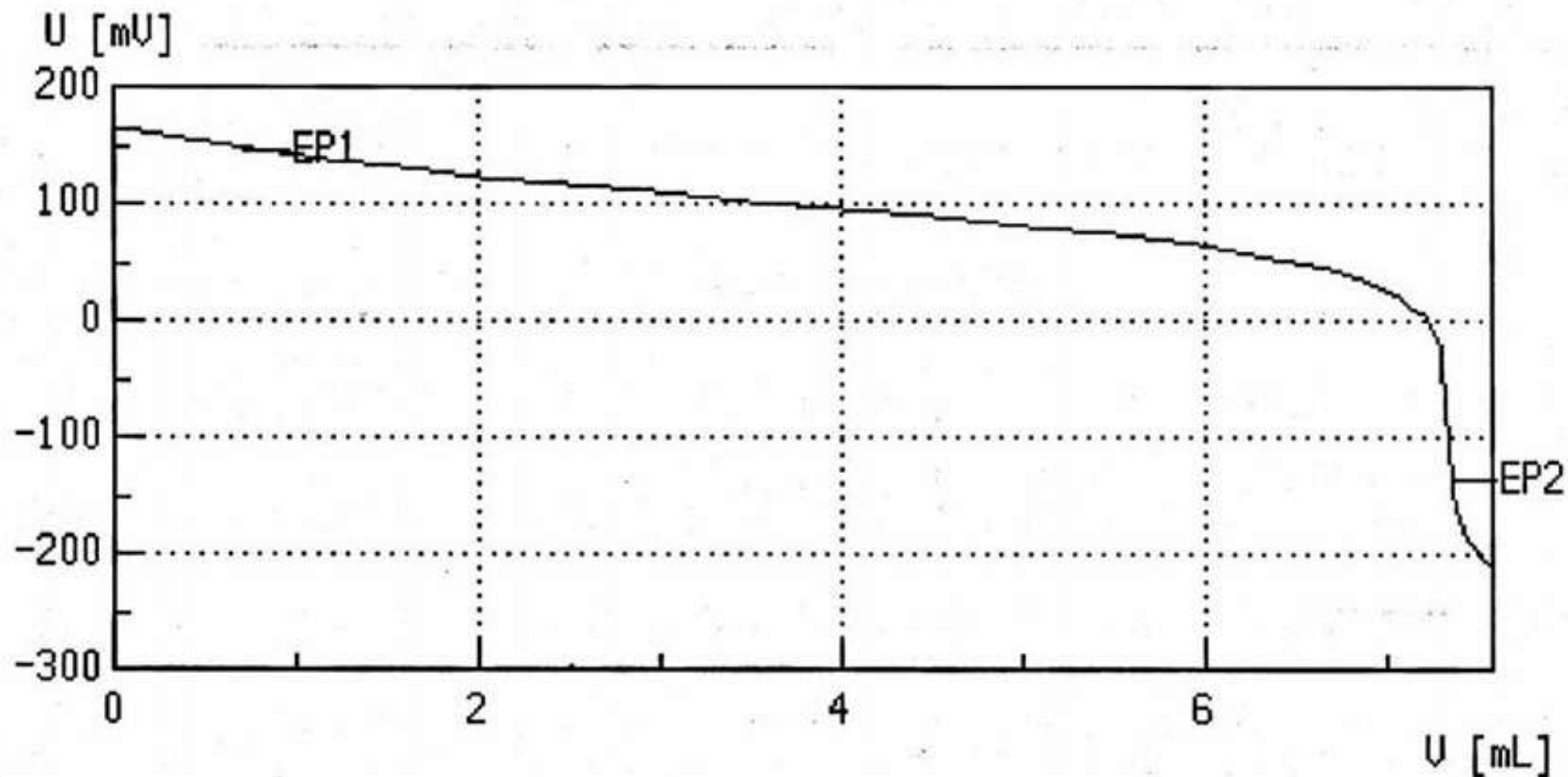
При пересчете RSD результаты участников 8, 15 и 29 не подтвердились.

При пересчете $RSD_{ср.}$ результаты лаборатории 14 не совпали с пересчитанными организаторами.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Стандартизация титранта – определение конечной точки титрования

При
некс
поп



ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

DET Вычисления

Res01	99,81 %
Формула	= ('DET U.EP{2}.VOL' * 'CV.Титр 0,1 NaOH' * 1.642) / 'MV.Sample size'
DET U.EP{2}.VOL	6,062173705198107
CV.Титр 0,1 NaOH	0,9977
MV.Sample size	0,0995

U [mV]

Sample data

ID1	
Sample size	0,0995 g

Конечные точки

DET U	DET U.1		
EP1	160,8 mV	2,1978 mL	
EP2	-17,9 mV	6,0622 mL	
EP3	-95,1 mV	6,2034 mL	

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО - расчет результатов

При пересчете результатов участников по первичным данным, результаты лабораторий под кодом 5, 11 и один результат у участника под кодом 33 не подтвердились.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – объем порций титранта

Участник 14 прибавлял стартовый объем титранта (3 мл) при титровании пробы.

Это нарушает процедуру титрования, учитывая, что титрование необходимо проводить до второй точки эквивалентности, а первая точка эквивалентности регистрируется при добавлении объема титранта около 2.5 мл и стартовый объем не позволяет ее обнаружить.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – объем порций титранта

Объем порций титранта, прибавляемый вблизи точки эквивалентности различается между участниками в 20 раз и составляет от 0.005 мл до 0.1 мл. Корреляция между объемом порций титранта и результатами не прослеживается.

Участники под кодом 16 и 34 не представили данную информацию.

Лаборатории под кодом 1, 2, 10, 19 и 36 неверно указали, что объем порции титранта в начале титрования составляет ноль миллилитров, возможно имея в виду стартовый объем титранта.

У лаборатории под кодом 20 указан неадекватный объем порций титранта в начале титрования (0.0005 мл), который к тому же меньше объема порций титранта вблизи точки эквивалентности.

Участники под кодом 19 и 38 вместо объема порций титранта вблизи точки эквив-ти указали объем титранта, пошедший на достижение точки эквивалентности.

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – другие параметры определения

Лаборатории под кодом 14, 33 и 39 грамотно указали другие параметры определения, которые необходимо учитывать при проведении титрования потенциометрическим методом:

- время кондиционирования перед началом титрования;
- стартовый объем титранта (если необходимо);
- скорость дозирования титранта;
- пороговое значение скачка потенциала, распознаваемое как точка эквивалентности

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – количество параллельных титрований

В соответствии с рекомендациями общей национальной статьи ГФУ 5.3.N.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» и принятой лабораторной практики достаточным количеством параллельных титрований являются три параллельных титрования.

Лаборатории 10, 11, 29, 37 и 40 не придерживались данных рекомендаций и провели по два определения содержания эналаприла малеата в ТО

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – расчет результатов

Лаборатории под кодом 22, 24, 31, 41 привели неверную формулу расчета содержания эналаприла малеата в ТО, но при этом верно его рассчитали.

Лаборатория под кодом 24 указала в формуле, что суммировала объем титранта в первой и второй точках эквивалентности, однако объем титранта, пошедший на достижение второй точки эквивалентности – это и есть суммарный объем.

Участник под кодом 22 указал вычитание холостого объема, что методикой не предусмотрено и могло привести к занижению результата содержания эналаприла малеата в ТО.

Лаборатории под кодом 11 и 28 не указали расчета содержания действующего вещества, а представили только формулы перерасчета на сухое вещество

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение – сходимостъ параллельных определений

Участники должны были привести относительное стандартное отклонение среднего значения (RSD_{ср.}), только две лаборатории 1 и 14 представили RSD_{ср.} Остальные участники указали RSD единичного значения.

Организаторы рассчитали RSD_{ср} результатов участников по их первичным данным., результаты лабораторий под кодами 11 и 25 не соответствуют рекомендациям общей национальной статьи ГФУ 5.3.N.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» к сходимости параллельных определений для субстанций с границами содержания равными или больше ± 1.0 %.

Относительное стандартное отклонение единичного результата участника под кодом 19 не совпало с пересчитанным организаторами

ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Количественное определение ТО – заполнение формы протокола

При представлении результатов участник под кодом 19 указал значение содержания эналаприла малеата в ТО с точностью до 3-х знаков после запятой, что не соответствует фактической точности анализа.

При заполнении формы протокола лаборатория под кодом 24 допустила ошибку в разряде числа при указании навески ТО, лаборатории под кодом 1 и 38 не заполнили графу с промежуточным значением содержания эналаприла малеата в ТО без пересчета на сухое вещество.

КРИТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТОВОГО ЗАДАНИЯ

- существенное превышение рекомендуемой неопределенности взвешивания (33, 24)
- использование бюретки объемом меньшим, чем объем, пошедший на титрование (24)
- некорректная температура при определении потери в массе при высушивании ТО (41)
- использование калия гидрофталата без доведения до нужной кондиции (16, 28, 30)
- высушивание калия гидрофталата при температуре ниже, указанной в фармакопее (38)
- несоответствие требованиям ГФУ/Ph. Eur. 4.2.2. «Титрованные растворы» к сходимости параллельных определений при стандартизации титранта (20, 24, 29, 34, 38, 41);
- некорректное определение конечной точки титрования (25, 36);
- вычитание холостого объема, что не предусмотрено методикой (22);
- несовпадение предоставленных результатов при пересчете (5, 11, 33).

КРИТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТОВОГО ЗАДАНИЯ

48 % участников допустили критические ошибки при выполнении тестового задания, которые в рутинной практике могут привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Следует отметить, что пять из шести лабораторий, получивших «сомнительные» результаты, превысив критерий $2 \cdot RSD$, допустили критические ошибки при выполнении тестового задания.

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

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Неуд	Критерий	Вывод
Титриметрические методы						
14	2017	Количественное определение действующего вещества в ТО методом потенциометрического титрования	31	0		ОК

Статистическая оценка результатов удовлетворительная, однако в 48 % участников допустили критические ошибки при выполнении тестового задания.

ВЫВОДЫ

1. В тестировании по показателю «Количественное определение действующего вещества в субстанции методом потенциометрического титрования» приняла участие 31 лаборатория, из них
 - 22 лаборатории фармацевтических предприятий Украины;
 - 7 лабораторий других организаций Украины, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств;
 - 2 лаборатории контроля качества лекарственных средств из стран ближнего зарубежья.
2. Все лаборатории сделали верное заключение о соответствии ТУ эналаприла малеата требованиям фармакопейной монографии «Эналаприла малеат» по показателю «Количественное определение» и получили удовлетворительные результаты тестирования.

ВЫВОДЫ

3. Результаты 6 лабораторий (19.3 % участников) являются сомнительными, так как отклоняются от аттестованного значения более чем на величину $2 \times \text{RSD}$ и менее чем на величину $3 \times \text{RSD}$.
4. Статистическая оценка результатов свидетельствует об удовлетворительном качестве выполнения анализа по показателю «Количественное определение действующего вещества в субстанции методом потенциометрического титрования» в лабораториях фармотрасли, однако в результате оценки соответствия результатов участников требованиям ГФУ и принятой лабораторной практики установлено, что 48 % участников допустили критические ошибки при выполнении тестового задания, которые в рутинной практике могут привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов.
5. При выполнении метода титрования на титраторах с автоматической фиксацией точки эквивалентности необходимо обращать особое внимание на правильность фиксации точки эквивалентности на кривой титрования.