

## 9. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ ТИТРУВАННЯ

У цьому розділі розглядається стандартизована процедура валідації титрометричних методик. Обговорення проводиться для методик прямого кислотно-лужного титрування, однак отримані висновки і рекомендації значною мірою застосовні і до інших титрометричних методик, а також для зворотного титрування.

### 9.1. Загальні положення

Титрування — це основний прямий метод кількісного визначення субстанцій у фармакопейному аналізі.

Звичайні допуски вмісту в монографіях на субстанції із титрометричними методиками кількісного визначення — 99.0-101.0 %, однак відомі приклади монографій з іншими допусками вмісту.

Також відоме застосування титрування і для кількісного визначення готових лікарських засобів (ГЛЗ). Допуски вмісту становлять за такої умови зазвичай 95.0-105.0 % від номінального вмісту.

Загальне рівняння для розрахунку вмісту речовини, що аналізується, у випробовуваному зразку у відсотках у методиках титрування зазвичай має вигляд:

$$X = K_T \times T \times \frac{(V - V_0)}{m} \times 100\%, \quad (9.1)$$

де	$K_T$	— поправковий коефіцієнт до титру;
	$V$	— загальний об'єм, який пішов на титрування випробовуваного зразка, мл;
	$V_0$	— об'єм, який пішов на титрування контрольного розчину, мл;
	$T$	— кількість аналізованої речовини, яка відповідає 1 мл титранту номінальної концентрації;
	$M$	— наважка аналізованої речовини, г.

У тому разі, коли титрування проводять без контрольного дослідження, у рівнянні (9.1) покладають  $V_0 = 0$ . У разі потенціометричного титрування об'єм титрування зазвичай знаходиться як різниця між двома стрибками потенціалів (див. нижче), тобто відразу знаходиться величина  $(V - V_0)$ , тому тут також можна покласти  $V_0 = 0$ .

Загалом відносну невизначеність методики титрування (як і будь-якої іншої методики аналізу)  $\Delta_{As}$  можна представити як суму двох складових, які виступають

під час проведення титрування випробовуваного зразка як систематична  $\Delta_S$  і випадкова  $\Delta_R$  складові невизначеності:

$$\Delta_{As}^2 = \Delta_S^2 + \Delta_R^2. \quad (9.2)$$

Випадкова складова  $\Delta_R$  визначається невизначеністю титрування безпосередньо випробовуваного розчину: невизначеністю об'ємів титрування випробовуваного розчину (включаючи і невизначеність визначення точки еквівалентності) і збіжністю зважування випробовуваного зразка.

Для титрометричних кількісних методик можливі і несиметричні допуски вмісту, тому співвідношення (4.8-4.9) для максимально допустимої невизначеності методик  $\max \Delta_{As}$  загалом мають вигляд:

**субстанції:** 
$$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = B = B_H - 100\%. \quad (9.3)$$

**ГЛЗ:** 
$$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = \frac{B_H - B_L}{2} \times 0.32 = 0.32 \times B. \quad (9.4)$$

Тут  $B_H$  і  $B_L$  — відповідно верхній і нижній допуски вмісту основної речовини в аналізованому зразку за специфікацією.

Систематична складова  $\Delta_S$  у співвідношенні (9.2) спричинена невизначеністю величин, які є постійними під час титрування випробовуваного розчину (хоча, можливо, і випадковими одна до одної). Це поправковий коефіцієнт до номінальної концентрації титранту ( $K$ ), об'єм титрування контрольного розчину ( $V_o$ ) і правильність зважування під час установці/установлення титру. Відносна невизначеність поправкового коефіцієнта дорівнює відносній невизначеності концентрації титранту. Характерною особливістю цих величин є те, що вони не можуть бути зменшені в процесі титрування власне аналізованої речовини. Крім того, на них впливає дуже велика кількість факторів: спосіб стандартизації титранту (первинний або вторинний), температура приміщення (особливо для неводних розчинників), точність бюретки, чистота вихідних стандартних речовин тощо.

Особливо великий вплив чинить спосіб стандартизації титранту (тобто спосіб визначення його титру), яка часто проводиться в інший день (порівнюючи з випробовуваним зразком) і на іншій бюретці.

У низці випадків використовується також вторинна стандартизація, за якої стандартизація цільового титранту (наприклад, розчину лугу) проводиться іншим титрантом (наприклад, розчином кислоти) з відомим титром. Це призводить до появи додаткової (і погано контрольованої) систематичної похибки під час титрування випробовуваного зразка. Тому вторинної стандартизації титранту бажано уникати.

Ураховуючи все зазначене вище, перед проведенням валідації титрометричної методики бажано стандартизувати її відповідно до таких рекомендацій. Інакше можна отримати негативні результати валідації.

## 9.2. Рекомендації щодо проведення рутинного титрометричного аналізу

1. Отримання метрологічно коректних результатів титрування (з використанням як первинної, так і вторинної стандартизації титранту) зазвичай не викликає проблем для субстанцій із верхнім допуском вмісту 101.0 % і вище (тобто  $V_H \geq 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B \geq 1.0\%$ ).
2. Для субстанцій із верхнім допуском вмісту нижче 101.0 % (тобто  $V_H < 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B < 1.0\%$ ) отримання метрологічно коректних результатів для титрування з вторинною стандартизацією титранту буває проблематичним.
3. Титрування аналізованого зразка і стандартизацію титранту бажано проводити в той самий день із використанням тієї самої бюретки у тому самому приміщенні і тим самим аналітиком. Водночас слід використовувати не менше трьох наважок для випробовуваного зразка і стандарту.
4. Температуру приміщення для титрування бажано підтримувати в межах  $\pm 2.0\%$ . Особливо це важливо для неводного титрування. У разі допусків температури  $\pm 5.0\%$  зазвичай можливе титрування тільки водними титрантами і тільки за  $\max \Delta_{As} = B \geq 1.0\%$ . Альтернативний підхід — використання методу стандарту (коли визначення титру і власне титрування аналізованої речовини проводяться паралельно з використанням тієї самої бюретки).
5. Для титрування доцільно використовувати бюретки відповідно до рекомендацій Табл. 9.1.
6. Рекомендується, щоб об'єм титранту в кінцевій точці титрування (об'єм титрування) становив приблизно 80 % від номінального об'єму бюретки.
7. Рекомендується, щоб маса наважки аналізованої речовини була не менше 0.20 г за точності зважування не гірше 0.2 мг.
8. Для субстанції із верхнім допуском вмісту 101.0 % і вище (тобто  $V_H \geq 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B \geq 1.0\%$ ) відносне стандартне відхилення середнього значення під час стандартизації титранту не має перевищувати 0.20 %.
9. Для субстанції із верхнім допуском вмісту нижче 101.0 % (тобто  $V_H < 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B < 1.0\%$ ) відносне стандартне відхилення середнього значення під час стандартизації титранту не має перевищувати 0.10 %. У разі візуального титрування і вторинної стандартизації титранту відносне стандартне відхилення середнього значення під час стандартизації титранту не має перевищувати 0.06 %.

Таблиця 9.1

Рекомендовані критерії прийнятності використання скляних бюреток класу А та поршневих бюреток (ISO 8655-3) для різних видів кислотно-лужного титрування

Титрант	Стандартизація титранту, ціна поділки / об'єм бюретки, мл, під час стандартизації титранту	Коригування на температуру	Ціна поділки / об'єм бюретки, мл	Придатність бюретки (+/-)	
				$\max \Delta_{As} < 1 \%$	$\max \Delta_{As} \geq 1 \%$
<b>Візуальна фіксація кінцевої точки</b>					
Водний	Первинна або вторинна	Ні	0.05/25 мл	+	+
			0.10/25 мл	—	—
Хлорна кислота в оцтовій кислоті	Первинна, 0.05/25 мл	Так	0.02/10 мл	+	+
			0.05/10 мл	—	+
	0.02/10 мл		—	+	
	0.05/10 мл		—	—	
	Первинна	Ні <sup>(1)</sup>	0.02/10 мл	+	+
			0.05/10 мл	—	—
<b>Потенціометричне титрування</b>					
Водний 0.1 М NaOH <sup>(2)</sup>	Первинна або вторинна	Ні	Бюретка, 10 мл (ISO 8655-3)	+	+
Хлорна кислота в оцтовій кислоті	Первинна	Ні <sup>(1)</sup>	Бюретка, 10 мл (ISO 8655-3)	+	+

<sup>(1)</sup> Стандартизацію титранту і титрування випробовуваного зразка проводять у той самий день, діапазон коливань температури в лабораторії протягом дня не має перевищувати  $\pm 2$  °С.

<sup>(2)</sup> Титрування галогенідів органічних основ за різницею об'ємів між двома стрибками потенціалів.

### 9.3. Постановка завдання

Титрування, на відміну від хроматографії, — неспецифічний метод кількісного визначення. Тому завдання кількісного титрометричного визначення субстанції — не визначити вміст основної речовини, а переконатися в тому, що він значуще не відрізняється від 100 %. Вміст основної речовини можна визначити як 100 % - вміст домішок. Домішки ж у монографії контролюються іншими випробуваннями (як правило, хроматографічними), що забезпечує необхідну специфічність кількісного визначення. Тому завдання валідації кількісних титрометричних методик — переконатися в тому, що в процесі титрування субстанції із вмістом домішок у межах вимог специфікації результати кількісного визначення отримуються з необхідною прецизійністю і не виходять за регламентовані допуски. Самі домішки за такої умови також можуть титруватися, спотворюючи результати фактичного вмісту основної речовини. У цьому немає нічого страшного доти, поки ці результати знаходяться в межах допусків монографії.

Як видно, постановка завдання під час проведення валідації титрометричних методик суттєво відрізняється від такої під час валідації хроматографічних методик (див. розділи 4-5). Відповідно, мають бути змінені і критерії валідації.

Нижче наводиться підхід, який застосовний до валідації методик титрування тільки для субстанцій із верхнім допуском вмісту 101.0 % і вище (тобто  $B_H \geq 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B \geq 1.0\%$ ). Для субстанцій із верхнім допуском вмісту нижче 101.0 % (тобто  $B_H < 101.0\%$  і  $\max \Delta_{As} = B < 1.0\%$ ) доцільно застосовувати титрування у варіанті методу стандарту з відповідними змінами в процедурі проведення валідації.

### 9.4. Вимоги до чистоти зразків, використовуваних для проведення валідації

Під час проведення валідації необхідно використовувати тільки добре охарактеризовані стандартні зразки з характеристиками чистоти, підтвердженими документально. Необхідний ступінь їх чистоти залежить від завдань, які розв'язуються під час їх використання (див. розділ 2.1).

Під час валідації методик аналізу, які ґрунтуються на порівняльних методах (хроматографія, спектрофотометрія тощо), не виникає проблем з оцінкою/оцінюванням систематичної похибки методики — вона легко оцінюється за результатами дослідження лінійності (див., наприклад, Табл. П.1.2 *Прикладу 1*). Водночас вплив вмісту домішок у межах специфікації значною мірою компенсується стандартом (або цей вплив легко оцінюється). Особливо це характерно для хроматографії. Титрування є прямим методом, що викликає ускладнення під час оцінювання систематичної похибки методики. Головною причиною є неминуча присутність домішок у зразках, використовуваних для валідації. Це викликає систематичну похибку, яка не пов'язана з систематичною

похибкою власне титрометричної методики. Для оцінювання останньої можуть бути використані такі підходи:

- 1) використання стандартних зразків із вмістом основної речовини 100 %;
- 2) використання результатів аналізу, отриманих за іншою валідованою методикою;
- 3) кількісне визначення всіх домішок із подальшим оцінюванням їх впливу на титрування.

Усі три підходи мають обмеження і недоліки.

Використання 100%-х стандартних зразків (підхід 1) для проведення валідації дуже дороге. Крім того, необхідно все одно враховувати залишкову (або набуту в процесі проведення аналізу) вологу. Головним недоліком є необхідність обов'язкового оцінювання впливу домішок у реальних аналізованих об'єктах (зокрема, у субстанціях) на результати титрування (тобто використання/застосування підходу 3). Адже методика валідується для аналізу не надчистої речовини, а реальної субстанції. Але можна відразу застосувати підхід 3.

Використання результатів аналізу, отриманих за іншою валідованою методикою (підхід 2), незважаючи на свою уявну простоту і логічність, практично не застосовне для оцінки/оцінювання систематичної похибки методик титрометричного кількісного визначення субстанцій. Це пов'язано зі статистичною невизначеністю результатів і достатньо жорсткими допусками вмісту основної речовини в субстанціях. Так, якщо за титрометричною методикою, що валідується, отриманий вміст основної речовини  $(100.5 \pm 0.6) \%$  за допусків вмісту 99.0-101.0 %, а іншим методом  $99.6 \pm 0.7 \%$ , то ми не можемо говорити про наявність систематичної похибки в титрометричній методиці, що валідується (хоча вона може бути значною).

Підхід 3 нібито вирішує всі проблеми. Але він потребує обов'язкової ідентифікації усіх домішок і їх кількісне визначення в конкретному зразку, який використовується для валідації. А це не завжди можливе.

Неважко бачити, що жоден з описаних підходів не проводить оцінювання значущості впливу домішок на результати титрування. Максимально допустима невизначеність методик кількісного визначення  $\max \Delta_{As}$  має задовольняти вимоги співвідношень (9.3-9.4). Похибка, спричинена домішками, є систематичною. Якщо вона незначуща порівнюючи з  $\max \Delta_{As}$ , то домішки не мають значущого впливу на результати титрометричного кількісного визначення, тобто має виконуватися:

$$\sum_i \text{Im}_i \leq 0.32 \times \max \Delta_{As}. \quad (9.5)$$

Сума домішок  $\sum Im_i$  зазвичай відома і регламентується специфікацією, що робить співвідношення (9.5) зручним для застосування. Природно, що співвідношення (9.5) передбачає попереднє врахування втрати маси під час висушування.

### 9.5. Нормалізовані координати

Стандартизовані процедури валідації аналітичних методик, описані в попередніх розділах для порівняльних методів, спираються на використання нормалізованих координат, що дає можливість сформулювати уніфіковані критерії, які не залежать від специфіки методик, що валідуються. Тому доцільно застосувати ці координати і для валідації титрометричних методик. Це також дає можливість використати отримані раніше критерії.

Під час перевірки лінійності по осі ординат відкладають об'єм титрування ( $V_i$ ), а по осі абсцис — наважку, взяту для титрування ( $m_i$ ). У методиці, що валідуються, зазначається номінальна наважка  $m_T$  (у грамах або міліграмах). Цій номінальній наважці відповідає номінальний об'єм титрування в мл  $V_T$ , який дорівнює:

$$V_T = \frac{m_T}{K_T \times m_{1mL}} \times \left(1 - \frac{LD}{100}\right). \quad (9.6)$$

Тут  $m_{1mL}$  — кількість грам (міліграм) субстанції, що титрується, яка відповідає 1 мл титрованого розчину номінальної концентрації,  $K_T$  — коефіцієнт поправки до номінальної концентрації титрованого розчину,  $LD$  — втрата в масі під час висушування (або вміст води) у відсотках.

У звичайному фармакопейному титруванні, на відміну від хроматографії і спектрофотометрії, відсутній стандарт, тому для переходу в нормалізовані координати досліджувану наважку доцільно поділити на номінальну наважку  $m_T$ , зазначену в методиці. Відповідно, отримуємо такі нормалізовані координати (порівняйте зі співвідношенням (4.1)):

$$X_i (\%) = \frac{m_i}{m_T} \times 100; \quad Y_i (\%) = \frac{V_i}{V_T} \times 100; \quad Z_i (\%) = \frac{Y_i}{X_i} \times 100. \quad (9.7)$$

Величини  $X_i$ ,  $Y_i$  і  $Z_i$  мають той самий сенс, що й для хроматографічного аналізу методом стандарту (див. розділ 4.1). Зокрема,  $Z_i$  являє собою ступінь витягнення, тобто відношення (знайдено/введено)  $\times 100$  %.

### 9.6. Діапазон

Як для хроматографічних, так і спектрофотометричних методик (див. розділи 4-8) усі валідаційні характеристики доцільно отримувати одночасно з дослідженням

лінійності. Щоб не змінювати вже опрацьований в розділах 4-7 підхід, доцільно брати 9 точок (формальні вимоги до вивчення прецизійності), що дозволяє отримати також і менш жорсткі критерії (за рахунок збільшення числа ступенів свободи).

Відповідно до розділу 2.4, для кількісного визначення діапазон має бути не вужче 80-120 % від номінального значення. Згідно з рекомендаціями розділу 9.2, для бюретки об'єму 10 мл (такі бюретки зазвичай застосовуються у фармакопейному аналізі) кінцевий номінальний об'єм титрування становить 80 % її об'єму, тобто 8 мл. Відповідно, отримаємо діапазон застосування 6.4-9.6 мл. Ділячи його на 9 точок, отримаємо (з кроком 5 % = 0.4 мл): 6.4, 6.8, 7.2, 7.6, 8.0, 8.4, 8.8, 9.2, 9.6 мл. Безумовно, ці величини можуть коливатися в межах 0.05 мл. Наважки, які беруться для титрування, мають відповідати цим об'ємам бюретки. Для цього інтервалу (80-120 %) розраховане значення  $SD_{range}$  становить 13.69 % (див. Табл. 4.1).

## 9.7. Критерії лінійності

У нормалізованих координатах досліджується лінійна залежність (4.2):  $Y_i = a + b \times X_i$ . Оскільки ми використовуємо нормалізовані координати, то розвинуті раніше підходи для оцінювання параметрів цієї регресії залишаються в силі. Титрування, однак, має свої особливості, що призводить до дещо інших критеріїв прийнятності.

### 9.7.1. Систематична похибка

Характерною особливістю титрометричних методів аналізу є те, що систематична похибка для них становить основну частину загальної невизначеності методики аналізу  $\max \Delta_{As}$ . Згідно з рекомендаціями Табл. 3.2, вимоги до систематичної похибки (правильності) ( $\delta$ ) можна записати як:

$$\delta\% \leq \frac{2}{3} \times \max \Delta_{As}. \quad (9.8)$$

Під час титрування субстанцій (а це головне застосування титрометрії)  $\max \Delta_{As}$  має відповідати вимогам (9.3).

У нормалізованих координатах теоретична пряма — це  $Y_i^{theor} = X_i$ , тобто прямо пропорційна залежність із коефіцієнтом нахилу  $b_{theor} = 1$ . Тому відносне відхилення (у відсотках) фактичної прямої від теоретичної для довільного нормалізованого об'єму  $Y_i^{theor}$  дорівнює:



$$\delta_{RL,i}(\%) = 100 \times \left| \frac{Y_i - Y_i^{theor}}{Y_i^{theor}} \right| = 100 \times \left| \frac{a + b \times X_i - X_i}{X_i} \right| = 100 \times \left| \frac{a}{X_i} + (b-1) \right|. \quad (9.9)$$

Величина  $\delta_{RL}$  являє собою систематичну похибку і тому має задовольняти вимоги (9.8) для найгіршого випадку — на межах діапазону — для  $X_i = 80$  і  $X_i = 120$  % від номінального об'єму, тобто:

$$\delta_{RL,80} = 100 \times \left| \frac{a}{80} + (b-1) \right| \leq \frac{2}{3} \times \max \Delta_{As}.$$

$$\delta_{RL,120} = 100 \times \left| \frac{a}{120} + (b-1) \right| \leq \frac{2}{3} \times \max \Delta_{As}.$$

**практична  
незначущість:**

(9.10)

Критичні значення величин  $\delta_{RL,80}$  і  $\max \delta_{RL,120}$  наведені в Табл. 9.2.

Співвідношення (9.10) являє собою вимогу практичної незначущості величини  $\delta_{RL}$ . Статистична незначущість означає, що величини  $a$  і  $|b-1|$  не перевищують довірчих інтервалів своєї невизначеності. Водночас необхідно враховувати, що на практиці аналіз проводиться  $k$  паралельними титруваннями. Зокрема, для числа точок прямої  $n = 9$  і  $k = 3$  (рекомендації розділу 9.2) отримаємо:

$$a \leq \frac{t(95\%, n-2) \times s_a}{\sqrt{k}} = \frac{1.89 \times s_a}{\sqrt{3}} = 1.09 \cdot s_a.$$

**статистична  
незначущість:**

$$|b-1| \leq 1.09 \times s_b. \quad (9.11)$$

### 9.7.2. Залишкове стандартне відхилення

Згідно з рекомендаціями Табл. 3.2, довірчий інтервал випадкової складової невизначеності титрометричної методики аналізу становить приблизно третину повної невизначеності  $\max \Delta_{As}$ , яка у разі субстанцій відповідає вимогам (9.3), тобто:

$$\Delta_R \% \leq \frac{1}{3} \times \max \Delta_{As}. \quad (9.12)$$

Однією з головних відмінностей перевірки лінійності методик титрування від хроматографії є те, що точки регресії є одиничним результатом аналізу за специфікацією однієї наважки випробовуваного зразка. Висновок про якість робиться за результатами титрування певної кількості ( $k$ ) наважок. Залежно від величини  $k$  змінюється довірчий інтервал середнього результату, який характеризує випадкову складову невизначеності методики титрування, тобто, урахувавши (9.11), отримаємо:

$$\Delta_R = \frac{t(95\%, n-2) \times SD_o}{\sqrt{k}} \leq \frac{1}{3} \times \max \Delta_{As}. \quad (9.13)$$

Оскільки величина  $SD_o$  отримана для  $n = 9$  точок лінійної залежності, то коефіцієнт Стьюдента береться для числа ступенів свободи  $n - 2 = 7$ .

Зі співвідношення (9.13) можна знайти вимоги до залишкового стандартного відхилення  $SD_o$ , але для цього необхідно стандартизувати величину  $k$ . Методики титрування характеризуються достатньо низькими значеннями стандартних відхилень збіжності, що у багатьох випадках дозволяє отримати прийнятні результати навіть у разі титрування всього  $k = 2 - 3$  наважок. Однак слід узяти до уваги, що ці методики валідуються зазвичай для рутинного аналізу субстанцій або готових лікарських засобів і від цього аналізу часто залежить висновок про якість великої партії продукції. Ураховуючи також простоту, швидкість виконання і дешевизну методик титрування, для отримання статистично надійних результатів під час серйозних аналізів необхідно проводити не менше 5 паралельних титрувань, тобто має бути  $k \geq 5$ . Тоді зі співвідношення (9.13) отримаємо вимоги до залишкового стандартного відхилення  $SD_o$ :

$$SD_o \leq \frac{\sqrt{5} \times \max \Delta_{As}}{3 \times t(95\%, 7)} = 0.39 \times \max \Delta_{As}. \quad (9.14)$$

Критичні значення величин  $SD_o$  наведені в Табл. 9.2.

### 9.7.3. Коефіцієнт кореляції

Коефіцієнт кореляції розраховується за формулою (4.5). Підставляючи в неї величини  $SD_o$  і  $SD_{range} = 13.69\%$  (див. Табл. 4.1 для діапазону 80-120 %), можна розрахувати критичні значення коефіцієнта кореляції  $R_c$ , які наведені в Табл. 9.2.

Ураховуючи високі значення коефіцієнтів кореляції  $R_c$ , іноді зручно користуватися їх квадратами  $R_c^2$ , які також наведені в Табл. 9.2.

Таблиця 9.2

Критичні значення систематичної ( $\max \delta$ ) і повної невизначеності ( $\max \Delta_{As}$ ) кількісних методик титрування і параметрів лінійної залежності  $Y_i = b \times X_i + a$  для різних випробувань,  $g = 9$  точок,  $SD_o = 13.69\%$  і різних допусків вмісту  $B$

$B, \%$	$\max \Delta_{As}, \%$	$\max \delta =$ більше з $\max \delta_{RL, 80}$ і $\max \delta_{RL, 120}, \%$	$SD_o, \%$	$\min R_c$	$\min R_c^2$
Субстанції					
0.5	0.5	0.33	0.20	0.99990	0.99979
1.0	1.0	0.67	0.39	0.99959	0.99917

1.5	1.5	1.00	0.59	0.99907	0.99814
2.0	2.0	1.33	0.79	0.99835	0.99670
Готові лікарські засоби					
5.0	1.6	1.07	0.63	0.99894	0.99789
7.5	2.4	1.60	0.94	0.99762	0.99524
10.0	3.2	2.13	1.26	0.99576	0.99154

#### 9.7.4. Межа виявлення ( $DL$ ) і межа кількісного визначення ( $QL$ )

Ці величини не потрібні під час проведення валідації методик кількісного визначення, але вони корисні як інформація про те, наскільки діапазон застосування методики перевищує її граничні можливості («запас міцності» методики).

Величини  $DL$  і  $QL$  розраховують на підставі стандартного відхилення вільного члена лінійної залежності  $s_a$  і її кута нахилу  $b$  так само, як і для спектрофотометричних і хроматографічних методик за співвідношеннями (4.19-4.20).

#### 9.7.5. Правильність і прецизійність

Оцінюють так само, як і для спектрофотометричних і хроматографічних методів, на основі даних, отриманих під час вивчення лінійності (див. розділи 4-8).

Приклад валідації методики кількісного визначення за допомогою методу титрування наведені в *Прикладі 6*.