

Євтіфєєва О.А., Бочкарьова А.Ю., Георгіянец В.А., Бурд Н.Б.

## КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ДВОКОМПОНЕНТНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ НА ОСНОВІ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Ключові слова:** фармацевтичний аналіз, валідація аналітичних методик, екстемпоральна рецептура, хлорамфенікол, кислота борна.

**Ключевые слова:** фармацевтический анализ, валидация аналитических методик, экстемпоральная рецептура, хлорамфеникол, кислота борная.

**Keywords:** pharmaceutical analysis, validation of analytical methods, extemporal prescriptions, chloramphenicol, acidum boricum.

Проведено валідацію аналітичної методики кількісного визначення двокомпонентної лікарської форми на основі хлорамфеніколу, яка виготовляється в аптеці про запас та найбільш часто використовується в різних індивідуальних прописках. Валідацію проводили за схемою, яка зазначена в Державній Фармакопеї України (ДФУ); були розглянуті такі параметри, як діапазон застосування, специфічність, лінійність, збіжність, правильність та відтворюваність в умовах двох різних лабораторій, що дозволило визначити придатність методики для розв'язання поставлених завдань в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

Проведено валідацію аналітичної методики кількісного визначення двокомпонентної лікарської форми на основі хлорамфеніколу, яка виготовляється в аптеці про запас та найбільш часто використовується в різних індивідуальних прописках. Валідацію проводили по схемі, яка приводиться в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ). Были изучены такие параметры, как диапазон применения, специфичность, линейность, сходимость, правильность и воспроизводимость в условиях двух различных лабораторий, что позволило прийти к выводу о пригодности данной методики для решения поставленной задачи в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств.

The validation of the analytical method of the quantitative determination of the doublebase medicinal form with chloramphenicol is conducted. Investigated medicinal form is made in a pharmacy for emergency and most often used in different individual prescriptions. The validation was carried out under the scheme which is resulted in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). Such parameters, as range of application, specificity, linearity, repeatability, accuracy and reproducibility were studied in the conditions of two different laboratories. It has allowed to come to conclusion about suitability of the given method for the decision of a task in view in the conditions of drugstores and the state laboratories.

**МЕТОЮ НАШОЇ РОБОТИ** є проведення валідації аналітичної методики кількісного визначення двокомпонентної лікарської форми аптечного виготовлення, яка на сьогодні користується попитом, такого складу [1]:

Хлорамфеніколу 0,01 г

Розчину кислоти борної 2% до 10 мл

Описані в літературі аналітичні методики контролю якості даної лікарської форми рекомендують проводити кількісне визначення хлорамфеніколу нітритометричним [3,5], аргентометричним [9,11] або спектрофотометричним методами [12,13], кількісне визначення борної кислоти методом алкаліметрії [5, 9, 11].

Для проведення експерименту ми обрали для визначення хлорамфеніколу метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій області, для визначення кислоти борної метод алкаліметрії.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дослідження проводилися з використанням аналітичного обладнання: спектрофотометр 46 "Ломо"; ваги AB 204 S/A METTLER TOLEDO, рН-метр РВ-11, фірми «Sartorius AG» (Германія). Для роботи використовувались реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, мірний посуд класу А, який відповідає ДОСТу 29228-91 [2].

При проведенні досліджень використовувалась субстанція хлорамфеніколу (фірма „Lachema a.s.” Чехія), яка відповідає вимогам ВР 98, Eur. Ph. 2000, та субстанція кислоти борної (виробництво ЗАТ «ГХК Бор»), яка відповідає вимогам ДФУ.

Спектрофотометричне кількісне визначення хлорамфеніколу в лікарській формі проводили методом стандарту за допомогою вимірювання оптичної густини розчину

випробуваного зразка і розчину порівняння з концентрацією ( $A_x$ ) і розчину порівняння ( $A_{st}$ ) з концентрацією  $C_{st}$ . Розрахунок концентрації  $C_x$  аналізованого компонента проводили за формулою [5]:

$$Y_i = \frac{C_i}{C_{st}} = \frac{A_i}{A_{st}} \times 100$$

Вимірювання проводили з використанням кювети завдовжки 1 см при температурі  $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$  за однакових умов з мінімальним інтервалом у часі.

### МЕТОДИКА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ В ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ.

Розчин порівняння. 0,02 г (точна наважка) поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл і суспендували у 5 мл води Р. Коли субстанція цілком була змочена, додавали 70 мл води Р та перемішували до повного розчинення, потім доводили об'єм розчину водою Р до 100,0 мл. 5,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм водою Р до мітки (готували чотири паралельних розведення).

**Випробуваний та модельні розчини** для визначення хлорамфеніколу готували за правилами аптечної технології? використовуючи рівномірний розкид концентрації хлорамфеніколу від номінальної на всьому діапазоні застосування методики від 70 до 130% (70, 85, 100, 115, 130%; крок 15). Кількість борної кислоти в усіх модельних розчинах вводили відповідно до пропису. Далі 2,0 мл одержаних розчинів поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм водою Р до мітки (готували три паралельних розведення).



**Розчин „плацебо” 1:** 2,0 мл 2% розчину борної кислоти поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об’єм водою Р до мітки. Визначення оптичної густини розчину плацебо проводили тричі.

Відразу після виготовлення вимірювали оптичну густину розчинів випробуваного зразка та зразка порівняння при довжині хвилі 278 нм відносно розчинника – вода Р.

Вимірювання оптичної густини проводили з вийманням кювети.

**МЕТОДИКА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ БОРНОЇ В ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ.**

Випробуваний та модельні розчини для визначення кислоти борної. Модельні розчини лікарської форми готували за правилами аптечної технології використовуючи 4% концентрований розчин борної кислоти. При цьому використовували рівномірний розкид концентрації кислоти борної від номінальної на всьому діапазоні застосування методики від 80 до 120% (тобто 40, 45, 50, 55, 60 мл 4% розчину борної кислоти). Кількість хлорамфеніколу в усіх модельних розчинах вводили відповідно до пропису. Далі 2,0 мл одержаних розчинів поміщали у колбу місткістю 100 мл, додавали 20,0 мл гліцерину Р, попередньо нейтралізованого за розчином фенолфталеїну Р1 (0,75 мл), перемішували і титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Потім до розчину додавали ще 10,0 мл нейтралізованого гліцерину Р і, якщо забарвлення при цьому зникало, знову титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Додавання гліцерину і титрування 0,1 М розчином натрію гідроксиду продовжували, доки забарвлення не переставало зникати. Кожний модельний розчин титрували тричі.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 6,183 мг НЗВОЗ.

**Розчин „плацебо” 2:** розчин, який містить 0,1 г хлорамфеніколу у 100,0 мл, тобто всі інші інгредієнти лікарської форми, окрім кислоти борної.

Методика визначення поправкового коефіцієнту до 0,1 М розчину натрію гідроксиду: 20,0 мл стандартного розчину натрію гідроксиду титрували 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої, використовуючи як індикатор 0,5 мл розчину фенолфталеїну Р.

Визначення проводили п’ять разів. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за схемою, яка наведена в ДФУ [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При проведенні кількісного визначення хлорамфеніколу методом спектрофотометрії, ми обрали діапазон застосування методики від 70 до 130% відповідно до вмісту (0,1 г) в лікарській формі й враховуючи вимоги АНД [10] (у нашому випадку  $\pm 15\%$ ). Спочатку було проведено теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності методики аналізу [7, 8]: максимально припустимої повної невизначеності методики, яка встановлює  $\max \Delta A_s = 4,8\%$ , максимальної систематичної похибки –  $\max \delta = 1,54$ .

Вклад плацебо у сумарну величину фонового поглинання є незначущим і ним можна знехтувати, коли виконується відношення  $\delta_{exc} \leq 0,5\%$ , критичне значення,  $RSD_0 \% = \frac{\max \Delta A_s}{t(95\%, n-2)} = 2,71$  індексу кореляції,

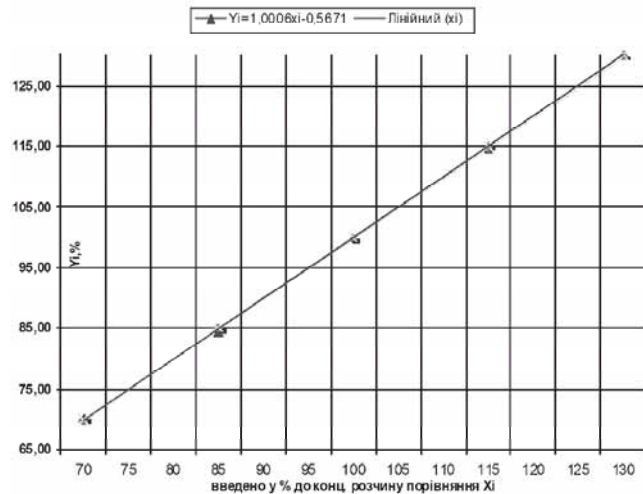
$R_c = 0,9924$  критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності –  $a = 5,12$ .

Для визначення специфічності було вивчено вплив плацебо (розчин „плацебо” 1) в сумарне поглинання препарату  $V_0 = 0,0023$ , що становить

$$\delta_{exc} = \frac{100 \times 0,0023}{0,5881} = 0,396 \approx 0,4\%$$

тобто виконується нерівність  $0,4\% \leq 0,5\%$ , фонове поглинання є незначущим, і методика характеризується припустимою специфічністю.

Оцінку лінійної залежності проводили на всьому діапазоні застосування методики за методом стандарту. Вивчення характеру залежності оптичної густини від концентрації проводили використовуючи 15 модельних розчинів для аналізу, тобто 5 аналітичних розчинів з точними наважками концентрацій: 70, 85, 100, 115, 130% з подальшим приготуванням на основі кожного по три паралельних розведення (більш детально ця стандартизована процедура описана в роботі [8]). Для кожного з п’яти розчинів зразка розраховували середні значення оптичної густини ( $A_i$ ). Одержані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої  $Y_i = b \times x_i + a$  згідно до вимог ДФУ. Побудову калібрувального графіка проводили в нормалізованих координатах [4, 7, 8]. Розраховані статистичні величини  $b, S_b, a, S_a, S_{rest}$  (залишкове стандартне відхилення) та  $g$  (коефіцієнт кореляції) – наведено в таблиці на рис. 1.



кутовий коефіцієнт лінійної залежності b	1,00
$S_b$	0,01
вільний член лінійної залежності a	-0,57
критичне значення для вільного члена лінійної залежності	5,12
$S_a$	0,56
залишкове стандартне відхилення $S_{rest}$	0,45
критичне значення для остаточного стандартного відхилення $RSD_0$	2,71
коефіцієнт кореляції методики g	0,99
	98
	0,99
критерій лінійного коефіцієнту кореляції $R_c$	24

Рис 1. Графік залежності оптичної густини від концентрації хлорамфеніколу в норма-лізованих координатах

Вимоги до параметрів лінійної залежності у нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (70-130%).

Для проведення вимірів та розрахунку метрологічної оцінки збіжності і правильності методики було одержано чотири значення оптичних густин для розчину порівняння та 15 значень оптичних густин модельних розчинів за схемою наведеною в роботі [8]. Отримані результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

**Результати аналізу модельних розчинів для визначення хлорамфеніколу та результати їх статистичної обробки**

Модельний розчин	Наважки хлорамфеніколу, мг ( $m_a=0,0200$ )	Введено у % до концентрації розчину порівняння ( $X_{факт}$ )	Оптичні густини $A$	Знайдено у % до концентрації розчину порівняння ( $Y$ )	Знайдено у % до введенного $Z_i=100(Y/X_i)$ ( $A_a=0,5881$ )
1	0,0703	70,30%	0,413	70,23	99,89
2			0,413	70,23	99,89
3			0,410	69,72	99,17
4	0,0851	85,10%	0,496	84,34	99,11
5			0,498	84,68	99,51
6			0,500	85,02	99,91
7	0,100	100,00%	0,581	98,79	98,79
8			0,580	98,62	98,62
9			0,582	98,96	98,96
10	0,1152	115,20%	0,673	114,44	99,34
11			0,675	114,78	99,63
12			0,675	114,78	99,63
13	0,1300	130,00%	0,764	129,91	99,93
14			0,764	129,91	99,93
15			0,763	129,74	99,80
середнє $Z\%$					99,47
відносне стандартне відхилення, $S_z\%$					0,45
відносний довірчий інтервал $\Delta_{\Delta_s}\%$					0,79
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{\Delta_s}\%$					4,80%
систематична погрішність $\delta$					-0,53
критерій невизначеності систематичної погрішності					
1) статистична невизначеність					0,40
2) якщо не виконується 1), то $\delta \approx 1,54$					
загальний висновок про методику					коректна

Для оцінки робастності проводили дослідження впливу рН середовища на стабільність оптичного поглинання модельних розчинів (85, 100, 115%), при цьому відтворювали коливання рН  $\pm 10\%$  (від 5,38 до 6,58). Для отриманих модельних розчинів вимірювали оптичну густину при обраній довжині хвилі. Статистичні результати впливу коливань рН на результати аналізу наведено в табл. 2, та свідчать, що дана методика надійна при її виконанні в зазначених умовах.

Таблиця 2

**Результати визначення впливу коливання рН на поглинання оптичної густини аналітичними розчинами**

концентрація модельного розчину, %	Оптичні густини $A_i'$			середнє	$S_{r_{pH}}$	$RSD_{r_{pH}}\%$	$\Delta_{r_{pH}}\%$	max $\delta\%$
	Випробування 1: + 1 крп. 0,01 М HCl	Випробування 2: без додавання	Випробування 3: + 1 крп. 0,01М NaOH					
85	0,4933	0,4953	0,4967	0,4951	0,0017	0,1678	0,49	1,54
100	0,5760	0,5777	0,5790	0,5776	0,0015	0,1503	0,44	
115	0,6740	0,6770	0,6760	0,6757	0,0015	0,1528	0,45	

\* Значення оптичної густини є середнім 3-х вимірів розчину.

Перевірку стабільності аналітичного розчину проводили протягом години. Отримані результати наведено в табл. 3. Статистична оцінка впливу часу на аналізований розчин відповідає критеріям прийнятності.

Таблиця 3

**Стабільність досліджуваного розчину та розчину порівняння при визначенні хлорамфеніколу**

розчин	термін дослідження стабільності п. хв. ( $A_i'$ )					середнє	RSD $_t\%$	$\Delta_t\%$	max $\delta\%$
	0	15	30	45	60				
випробуваного	0,5790	0,5780	0,5797	0,5790	0,5800	0,5791	0,13	0,28	1,54
порівняння	0,5843	0,5860	0,5867	0,5867	0,5870	0,5861	0,18	0,39	

\* Значення оптичної густини є середнім 3-х вимірів розчину.

Щоб дослідити відтворюваність методики за методом стандарту в умовах іншої лабораторії, були проведені вимірювання оптичної густини розчинів однієї аналітичної серії на іншому обладнанні, в різні дні, у двох різних лабораторіях, різними аналітиками. Отримані результати, які наведено в табл. 4, являють собою результати порівняння статистичних відхилень двох різних вимірювань і свідчать, що дана методика може бути коректно відтворена в іншій лабораторії.

Таблиця 4

**Результати дослідження відтворюваності методики**

Метрологічні характеристики методик кількісного визначення для інтрелінійної лікарської форми	величини отримані при визначенні		
	хлорамфеніколу		кислоти борної
об'єднане середнє $Z_{med}$	99,54		
відносне стандартне відхилення $S_{med}$	0,46	0,25	0,38
об'єднане відносне стандартне відхилення $RSD_{med}$	0,37		
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{\Delta_s}\%$	4,80		
міжлабораторна систематична погрішність $\delta_z$	0,46		
критерій невизначеності систематичної погрішності $\delta\%$	1,54		
відносний довірчий інтервал окремого результату $\Delta_{\Delta_i}$	0,65		
відносний довірчий інтервал середнього значення $\Delta_{med}=(95\%,m*(n-1))*RSD_{med}/\sqrt{15}$	0,23		
загальний висновок про методику	коректна		

При проведенні титриметричного визначення кислоти борної було обрано діапазон застосування методики від 80 до 120%, відповідно до вмісту (2,0 г) в лікарській формі й враховуючи вимоги АНД [10] (у нашому випадку  $\pm 5\%$ ).

Також було проведено теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності методики аналізу [7, 8]: максимально припустимої повної невизначеності методики, яка встановлює  $\max \Delta A_s + 1,60\%$ , максимальної систематичної похибки –  $\max \delta = 0,51$ . Вклад плацебо у сумарну величину фонового поглинання є незначущим і ним можна знехтувати, коли виконується відношення  $\delta_{exc} \leq 0,5\%$ , критичне значення  $RSD_0\% = \frac{\max \Delta A_s}{t(95\%, n-2)} = 0,90$ , індексу кореляції  $R_c = 0,9981$ , критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності –  $\alpha = 2,56$ .

Перед початком досліджень проводили перевірку молярності титрованого 0,1 М розчину натрію гідроксиду, яку здійснювали в умовах двох різних лабораторій, а також оцінку невизначеності концентрації стандартного розчину. Ця характеристика регламентується ДФУ і є важливою для отримання коректних результатів [5]. Визначення проводили за методикою ДФУ. Титрування проводили п'ять разів. Отримані результати наведені в табл. 5. Як видно з даних обидва титровані розчини (лаб. № 1 і лаб. № 2), що використовувались, відповідають вимогам ДФУ [5] щодо концентрації, а також вимогам до відтворюваності (точності) зазначеної молярності, що дозволяло отримувати коректні і точні результати.



**Таблиця 5**  
Визначення поправкового коефіцієнту до титру 0,1 М розчину натрію гідроксиду

№ п/п	Лабораторія 1			Лабораторія 2		
	Аліквота HCl для аналізу, V мл	Об'єм 0,1 М розчину NaOH, V <sub>1</sub> мл	K <sub>1</sub>	Аліквота HCl для аналізу, V мл	Об'єм 0,1 М розчину NaOH, V <sub>2</sub> мл	K <sub>2</sub>
1.	20,00	19,85	1,0076	20,00	20,13	0,9935
2.	20,00	19,85	1,0076	20,00	20,15	0,9926
3.	20,00	19,83	1,0086	20,00	20,15	0,9926
4.	20,00	19,83	1,0086	20,00	20,13	0,9935
5.	20,00	19,85	1,0076	20,00	20,13	0,9935
Середнє значення $\bar{K}_1$			1,0080	$\bar{K}_2$ 0,9931		
Стандартне відхилення $SD_{K_1}$			0,0006	$SD_{K_2}$ 0,0005		
Відносне стандартне відхилення $RSD_{K_1}, \%$			0,05	$RSD_{K_2}, \%$ 0,05		
Відносний довірчий інтервал середнього значення $\Delta st_1 (\%)$			0,12	$\Delta st_2 (\%)$ 0,11		
Відповідність вимогам ДФУ $\Delta s_1 \leq 0,2\%$			0,12 $\geq 0,2$	0,11 $\leq 0,2$		

Титриметричний метод, як правило, є не специфічним для визначення окремої сполуки (окрім титриметричних методів із застосуванням іонселективного електроду). Для використання титриметричного методу для кількісного визначення доводять, що дія факторів, які впливають на титрування діючої речовини, є не значущою в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу  $\max \Delta As = 1,60\%$  [2, 7].

Контрольний дослід виконували з метою порівняння забарвлення досліджуваного розчину з забарвленням контрольного розчину та визначення впливу плацебо (розчин „плацебо” 2)(V<sub>0</sub>) (три аліквоти). Середнє значення об'єму контрольного дослідження складає  $\bar{V}_0 = 0,02 \text{ мл}$ , що дорівнює одному діленню мірної бюретки. На титрування аліквоти 2,00 мл лікарської форми за методикою пішло  $V_{NaOH} = 6,5 \text{ мл}$ . Вклад плацебо в сумарний об'єм титранту складає  $\delta_{exc} = \frac{100 \times 0,02}{6,5} = 0,31\%$ . Критерієм незначимості впливу плацебо є виконання нерівності  $\delta_{exc} \leq \max \delta = 0,32 \times \max \Delta As = 0,51\%$

В нашому випадку нерівність виконується  $0,31 \leq 0,51$ , що свідчить про незначущість цієї похибки в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу  $\max \Delta As = 1,60\%$ .

Дослідження лінійності аналітичної методики проводили на п'яти модельних лікарських формах, які були виготовлені за правилами аптечної технології з урахуванням рівномірного розкиду концентрації кислоти борної від номінального вмісту за прописом на всьому діапазоні застосування методики (80, 90, 100, 110, 120%; крок 10) в умовах двох лабораторій (лаб. №1 і лаб. №2) за схемою, яка детально описана в роботі [8]. Кожну лікарську форму титрували тричі. Отримані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої  $Y_i = b \times x_i + a$ , розраховуючи величини b, a, коефіцієнт кореляції r і залишкове стандартне відхилення  $S_{rest}$ . Одержані результати наведено у табл. 6. Оцінку отриманих валідаційних харак-

теристик методики кількісного визначення кислоти борної проводили шляхом порівняння з критеріями прийнятності, які наведені вище.

**Таблиця 6**  
Результати вивчення лінійності модельних розчинів для визначення кислоти борної та отримані параметри лінійної залежності.

№ модельного розчину	Введено x <sub>i</sub> (%)	Лаб № 1				Лаб № 2			
		Об'єм титранту V <sub>1</sub> (мл)	Знайдене y <sub>i</sub> (%) K <sub>1</sub> = 1,0080	Значення	Y <sub>i</sub> = b x <sub>i</sub> + a	Об'єм титранту V <sub>2</sub> (мл)	Знайдене y <sub>i</sub> (%) K <sub>2</sub> = 0,9931	Значення	Y <sub>i</sub> = b x <sub>i</sub> + a
1	80,00	5,15	80,24		80,56	5,25	80,59		80,25
2		5,18	80,71		80,56	5,23	80,28		80,25
3		5,13	79,93		80,56	5,20	79,82		80,25
4	90,00	5,83	90,84		90,66	5,88	90,26		90,39
5		5,85	91,15		90,66	5,90	90,57		90,39
6		5,82	90,68		90,66	5,85	89,80		90,39
7	100,00	6,48	100,97		100,76	6,58	101,01		100,52
8		6,45	100,30		100,76	6,55	100,55		100,52
9		6,50	101,28		100,76	6,57	100,86		100,52
10	110,00	7,13	111,09		110,85	7,20	110,53		110,65
11		7,10	110,63		110,85	7,23	110,99		110,65
12		7,13	111,09		110,85	7,20	110,53		110,65
13	120,00	7,75	120,75		120,95	7,85	120,50		120,78
14		7,75	120,75		120,95	7,88	120,86		120,78
15		7,75	120,75		120,95	7,85	120,50		120,78
кутовий коефіцієнт лінійної залежності b		1,0097				1,0132			
S <sub>b</sub>		0,01				0,01			
вільний член лінійної залежності a		-0,21				-0,80			
S <sub>a</sub>		0,62				0,60			
критичне значення для вільного члена лінійної залежності		2,05				2,05			
залишкове стандартне відхилення S <sub>rest</sub>		0,34				0,33			
критичне значення залишкового стандартного відхилення RSD <sub>s</sub>		0,90				0,90			
коефіцієнт кореляції r		0,9998				0,9998			
критерій лінійного коефіцієнту кореляції R <sub>c</sub>		0,9981				0,9981			

Дослідження правильності та збіжності аналітичної методики проводили за результатами аналізу тих самих модельних розчинів. Отримані результати наведено в табл. 7. Як видно з отриманих результатів, систематична погрішність при виконанні експерименту в лабораторії 1 перевищує критерій невизначеності ( $0,75 \geq 0,51$ ), що водночас висуває більш жорсткі вимоги до збіжності результатів експерименту. Тобто критичне значення для збіжності результатів не повинно перевищувати  $1,60 - 0,75 = 0,85\%$ . Збіжність результатів в умовах лабораторії 1 (табл. 7) дорівнює

$0,63\%$  ( $0,63\% \leq 0,85\%$ ), що свідчить про коректність проведення аналізу, тобто сумарна погрішність проведення аналізу в цієї лабораторії не перевищує максимально припустимої невизначеності аналізу  $\max \Delta As = 1,60\%$  [14]

$$(\Delta As = 0,75 + 0,63 = 1,38 \leq \max \Delta As = 1,60).$$

Статистично оброблені результати визначення відтворюваності даної методики в умовах двох різних лабораторій наведено в табл. 4. Результати доводять, що сумарна погрішність проведення аналізу в умовах двох лабораторій

Таблиця 7  
**Результати аналізу модельних розчинів для визначення кислоти борної та результати їх статистичної обробки**

№ модельного розчину	Введено х, (%)	Лабораторія 1			Лабораторія 2		
		Об'єм титранту V <sub>t</sub> (мл)	Знайдено у, (%) K <sub>t</sub> =1,0080	Знайдено в % до введеного Z <sub>t</sub> =100(Y <sub>t</sub> /X <sub>t</sub> )	Об'єм титранту V <sub>t</sub> (мл)	Знайдено у, (%) K <sub>t</sub> =0,9931	Знайдено в % до введеного Z <sub>t</sub> =100(Y <sub>t</sub> /X <sub>t</sub> )
1	80,00	5,15	80,24	100,30	5,25	80,59	100,74
2		5,18	80,71	100,89	5,23	80,28	100,36
3		5,13	79,93	99,91	5,20	79,82	99,78
4	90,00	5,83	90,84	100,93	5,88	90,26	100,29
5		5,85	91,15	101,28	5,90	90,57	100,63
6		5,82	90,68	100,76	5,85	89,80	99,78
7	100,00	6,48	100,97	100,97	6,58	101,01	101,01
8		6,45	100,50	100,50	6,55	100,55	100,55
9		6,50	101,28	101,28	6,57	100,86	100,86
10	110,00	7,13	111,09	100,99	7,20	110,53	100,48
11		7,10	110,63	100,57	7,23	110,99	100,90
12		7,13	111,09	100,99	7,20	110,53	100,48
13	120,00	7,75	120,75	100,63	7,85	120,50	100,42
14		7,75	120,75	100,63	7,88	120,96	100,80
15		7,75	120,75	100,63	7,85	120,50	100,42
середнє Z%				100,75		100,50	
відносне стандартне відхилення S <sub>z</sub> %				0,36		0,36	
відносний довірчий інтервал Δas%				0,63		0,64	
критичне значення для збіжності результатів Δas%				1,60			
систематична погрешність δ%				0,75		0,50	
критерій невинності систематичної погрешності 1) статистична невизначеність 2) якщо не виконується 1), то практична невизначеність δ±0,51				0,13			

не перевищує максимально припустимої невизначеності аналізу  $\max \Delta As = 1,60\%$  [14]

$$(\Delta As = 0,67 + 0,63 = 1,30 \leq \max \Delta As = 1,60),$$

тобто ця методика може бути використана при аналізі кислоти борної в даній лікарській формі в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

### ВИСНОВКИ

1. Здійснено валідацію аналітичної методики кількісного визначення двокомпонентної лікарської форми аптечного виготовлення на основі хлорамфеніколу за

валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, правильність, збіжність та відтворюваність. Отримані метрологічні характеристики методики не перевищують критерії прийнятності відповідно до ДФУ.

2. Виходячи з отриманих результатів, методика може бути використана при аналізі даної лікарської форми в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005р. № 391). – 2-е вид. – Київ: МОЗ України, 2005. – 98 с.

2. ГОСТ 29228-91. Посуда лабораторная стеклянная.– М. Изд-во стандартов, 1992. – 9с.

3. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.

4. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпрудников Ю.В. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3-17.

5. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

6. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ. – 2004. – 520с.

7. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608с.

8. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения эктмпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества //Фармаком. – 2007. - № 1. – С.69-81.

9. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984. – 224с.

10. Наказ МОЗ України „Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки” від 15.12.2004 р. №626.

11. Справочник провизора-аналитика /Под ред. Д.С. Волоха, Н.П. Максютинной. – К.: Здоровья, 1989. – 200с.

12. European Pharmacopoeia. – 5<sup>th</sup> ed. – Electronic version. – 2779 p.

13. Pharmaceutical analysis /Takeru Higuchi and Einar Brochmann-Hanssen – New York-London-Sydney: INTERSCIENCE PUBLISHERS, - 2002. - P. 574-578.

14. Technical Guide for the Elaboration of Monographs, European Pharmacopoeia. - 4<sup>th</sup> Edition. -2005. – 67p.

**Відомості про авторів:** Євтифеева Ольга Анатоліївна – доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації Національного фармацевтичного університету; адреса: 61128, м. Харків, пр.50-річчя СРСР, б.20, кв. 140; контактні телефони: 8-(057)731-92-76; моб. 80972369850 Бочкарьова Алла Юріївна – студентка Національного фармацевтичного університету; адреса: 61153, м. Харків, пр.50-річчя ВЛКСМ, б.40, кв. 34. Георгиянц Вікторія Акіпівна – директор Державного підприємства „Державний науковий центр лікарських засобів”, завідувач кафедри якості, стандартизації та сертифікації Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор; адреса: 61166, м. Харків, вул.Новгородська, б.44, кв. 189. Бурд Наталя Борисівна – доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації Національного фармацевтичного університету; адреса: 61013, м. Харків, пр.Московський, б.15, кв. 23.