

УДК: 615.225.2:54.061/.062

## І.Л. Комарицький, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгіянц ВЕРИФІКАЦІЯ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИДУ

*Національний фармацевтичний університет*

**Комарицький І.Л., Бевз Н.Ю., Георгіянц В.А.** Верифікація тесту «Розчинення» для таблеток верапамілу гідрохлориду // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 62-64.

Проведена верифікація тесту «Розчинення» для таблеток верапамілу гідрохлориду спектрофотометричним методом. У процесі верифікації були вивчені деякі валідаційні характеристики: правильність та збіжність. Валідаційні характеристики методики не перевищують критичного значення похибки (3,0 %) і характеризуються якісними аналітичними показниками. Дана методика може бути коректно відтворена в умовах лабораторій.

**Ключові слова:** верапамілу гідрохлорид, верифікація, розчинення.

**Комарицкий И.Л., Бевз Н.Ю., Георгианц В.А.** Верификация теста «Растворение» таблеток верапамила гидрохлорида // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 62-64.

Проведена верифікація тесту «Растворение» верапамила гидрохлорида в таблетках спектрофотометрическим методом. В процессе верификации были изучены некоторые валидационные характеристики: линейность, прецизионность, правильность и сходимость. Валидационные характеристики методики не превышают критического значения погрешности (3,0 %) и характеризуются качественными аналитическими показателями. Данная методика может быть корректно воспроизведена в условиях лабораторий.

**Ключевые слова:** верапамила гидрохлорид, верификация, растворение.

**Komarytskyi I.L., Bevz N.Yu., Georgiyants V.A.** Verification test "Dissolution" of verapamil hydrochloride in tablets // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 62-64.

The verification test "Solution" of verapamil hydrochloride tablets by spectrophotometry. In the verification process some validation characteristics: linearity, precision, accuracy and convergence were studied. The validation procedure specifications do not exceed the critical value of the error (3.0%) and are characterized by qualitative analytical indicators. This technique can be correctly reproduced in laboratories.

**Key words:** verapamil hydrochloride, verification, dissolution.

Переважну частину фармацевтичної продукції становлять препарати-дженерики. Методики контролю якості таких препаратів здебільшого вже розроблені, валідовані і внесені до провідних світових фармакопей (Європейська, Британська і Фармакопея США). Такі методики не потребують валідаційних досліджень у повному обсязі. Достатньо провести верифікацію методики.

**Метою дослідження** було проведення верифікації методики тесту «Розчинення» для таблеток верапамілу гідрохлориду у зв'язку зі створенням другого видання ДФУ і включенням до його складу статей на готові лікарські засоби. Дана робота є фрагментом комплексних досліджень, які проводяться в Національному фармацевтичному університеті з розробки та валідації методик контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва (шифр 0108U010944).

**Матеріали і методи дослідження:** При проведенні досліджень використовували субстанцію верапамілу гідрохлориду виробництва Teva Pharmaceuticals Fine Chemicals S.r.l. серія № 040312 (Італія).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Evolution 60S; прилад для проведення тесту «Розчинення» PharmaTest; ваги AXIS ANG200. Для роботи використовували реактиви, мірний посуд класу А (першого класу) та допоміжні

речовини, які відповідають вимогам ДФУ.

**Методика розчинення.** -Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (2.2.25, метод стандарту).

*Середовище розчинення:* 0.01 М розчин хлористоводневої кислоти; 900 мл.

*Обладнання:* прилад 2, швидкість обертання 50 об/хв.

*Час розчинення:* 30 хв.

*Випробовуваний розчин.* Готують розведенням аліквоти фільтрату 0.01 М розчином хлористоводневої кислоти до одержання розчину з підхожою концентрацією верапамілу гідрохлориду, розрахованою відносно номінального вмісту.

*Розчин порівняння.* Готують розчин порівняння СЗ верапамілу гідрохлориду ( $m=0,0400$ ) у 0.01 М розчині хлористоводневої кислоти з концентрацією верапамілу гідрохлориду, близькою до концентрації випробовуваного розчину.

*Компенсаційний розчин.* 0.01 М розчин хлористоводневої кислоти.

Оптичну густину випробовуваного розчину вимірюють за довжин хвиль 278 нм і 300 нм відносно компенсаційного розчину. Для розрахунку використовують різницю оптичних густин, одержаних за довжин хвиль 278 нм і 300 нм.

Оптичну густину розчину порівняння ви-

мірюють за довжини хвилі 278 нм відносно компенсаційного розчину.

**Нормування:** не менше 75 % (Q) від номінального вмісту  $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$  (верапамілу гідрохлорид).

Верифікацію методики здійснювали відповідно вимогам ДФУ [1-3].

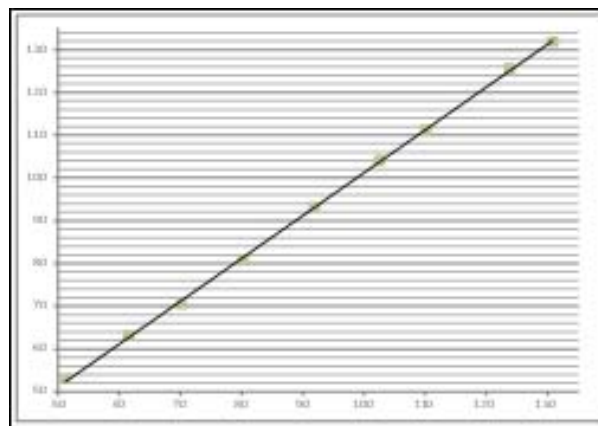
**Результати дослідження та їх обговорення.** Згідно ДФУ критерії прийнятності становлять: максимально допустима повна невизначеність методики  $\Delta A_s = 3,0\%$ , максимальна систематична похибка  $\max \delta = 0,77\%$ , критичне значення  $RSD_0\% = 1,27$ , критичне значення коефіцієнту кореляції –  $R_c = 0,9987$ , критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності –  $a = 1,92$ .

Для оцінки лінійності досліджували характер залежності оптичної густини від концентрації, використовуючи 9 модельних розчинів для аналізу з точними наважками концентрацій: 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 і 130% від номінальної.

Побудову калібрувального графіка проводили в нормалізованих координатах (рис. 1). Для кожного з дев'яти розчинів зразка розраховували середні значення оптичної густини

( $A_i$ ). Одержані результати обробляли методом найменших квадратів згідно з вимогами ДФУ для прямої  $Y = b \cdot x + a$ . Розраховані статистичні величини  $b$ ,  $S_b$ ,  $a$ ,  $S_a$ ,  $S_r$  (остаточне стандартне відхилення) та  $r$  (коефіцієнт кореляції) наведено на рис. 1 та у таб. 1.

Вимоги до параметрів лінійної залежності в нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (50 – 130%).



**Рисунок 1.** Графік залежності оптичної густини від концентрації верапамілу гідрохлориду в нормалізованих координатах

**Таблиця 1.** Параметри лінійності

Розчини	1	2	3	4	5
$(C_i/C_{st}),\%$	51,14	61,52	70,13	80,25	91,90
$(A_i/A_{st}),\%$	52,92	63,14	70,36	80,78	93,21
Розчини	6	7	8	9	
$(C_i/C_{st}),\%$	102,53	110,13	123,80	130,89	
$(A_i/A_{st}),\%$	104,03	111,25	125,68	131,89	

$$Y_i = 1,0013 \cdot X_i - 1,097$$

Кутовий коефіцієнт лінійної залежності $b$	1,0013
$S_b$	0,00760426
Вільний член лінійної залежності $a$	1,096999
$S_a$	0,7227537854
Остаточне стандартне відхилення $s_r$	0,59753055
$s_r/b$	0,5937586
Коефіцієнт кореляції методики $r$	0,99979821

Для проведення вимірів та розрахунку метрологічної оцінки збіжності і правильності методики було одержано три значення оптичних густин для розчину порівняння та 27 значень оптичних густин для модельних розчинів. Розраховували фактичні величини ( $X_i = (C_i/C_{st}) \cdot 100\%$ ), відношенням середніх значень оптичних густин для кожного з 27 розчинів до середнього значення оптичної густини розчину порівняння, одержували величини  $Y_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100\%$ , а також величину  $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$ , яка є знайденою концентрацією у відсотках до введеної. Результати розрахунків наведені в табл. 2.

Використання методу стандарту дає змогу

нівелювати похибки, оскільки пробопідготовка і вимірювання оптичної густини досліджуваного розчину та розчину порівняння проводяться за однакових умов.

#### Висновки:

1. У процесі верифікації методики розчинення таблеток верапамілу гідрохлориду були вивчені деякі валідаційні характеристики спектрофотометричної методики: правильність, збіжність, лінійність та прецизійність.

2. Валідаційні характеристики методики не перевищують критичного значення похибки (3,0%) і характеризуються якісними аналітичними показниками. Дана методика може бути коректно відтворена в умовах лабораторій.

3. Дана методика є коректною та може бути введена в проект монографії ДФУ на таб-летки верапамілу гідрохлориду.

**Таблиця 2.** Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка

	Концентрації компонентів		
	Введено у % до концентрації розчину порівняння $X_i = (C_i/C_{st}) \cdot 100\%$	Знайдено у % до концентрації розчину порівняння $Y_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100\%$	Знайдено у % до введеного $Z_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100\% / (C_i/C_{st})$
1 розчин	51,14	52,92	103,48
2 розчин	61,52	63,14	102,64
3 розчин	70,13	70,36	100,33
4 розчин	80,25	80,78	100,66
5 розчин	91,90	93,21	101,42
6 розчин	102,53	104,03	101,46
7 розчин	110,13	111,25	101,02
8 розчин	123,80	125,68	101,52
9 розчин	130,89	131,89	100,77
Середнє, $\bar{X}\%$			101,48
Відносне стандартне відхилення, $s_x\%$			1,0032
Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%, 8) \cdot s_x = 1,860 \cdot s_x$			1,865522
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta\% \leq$			3,0
Систематична похибка $\delta =  X - 100 $			1,48
Критерій незначущості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta/3 = 1,8655/3 = 0,622$ , якщо не виконується 1), то $\delta \leq 1,8655$			Не виконується  Виконується
Загальний висновок по методиці:			Коректна

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:**

- Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / Гризодуб А.И. // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 34 – 44.
- Державна фармакопея України. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 556 с.
- Державна фармакопея України. – Доп. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – С. 520 с.
- Евтифеева О.А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстенпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества / Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. // Фармаком. – 2007. – № 1. – С. 69 – 81.
- Международная фармакопея / ВОЗ. - 3-е изд. - Женева : ВОЗ, 1995 - .Т.4: Испытания, методы и общие требования. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов, вспомогательных веществ и дозированных лекарственных форм. - 3-е изд. - 425 с..
- British Pharmacopoeia. – London. The Stationary Office. – 2001. – Vol. 1-2. – 3199 p.
- European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008. – 2416 p.

Надійшла 30.03.2013 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова