ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОГО КОНСЕРВАНТУ В КОМБІНОВАНИХ ОЧНИХ КРАПЛЯХ АНТИГЛАУКОМНОЇ ДІЇ

Якубчук О. М., Зінченко О. А., Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів"*, м. Харків

Сучасні вимоги щодо якості лікарських препаратів (ЛП) для офтальмології потребують введення підхожого антимікробного консерванту (АК) до складу очних крапель, які передбачаються випускатися у багатодозових контейнерах. Для АК, так само як і для діючих речовин, вимагається обов'язковий контроль кількісного вмісту на всіх етапах життєвого циклу ЛП. Нами на стадії фармацевтичної розробки за результатами проведених попередніх досліджень з вибору АК розроблена методика кількісного визначення бензалконію хлориду (БАХ) в комбінованих очних краплях антиглаукомної дії методом рідинної хроматографії. Для забезпечення якості та безпеки ЛП всі методики контролю якості ЛП мають бути валідовані відповідно до ДФУ з метою експериментального доказу придатності методики для розв'язання поставлених завдань. Враховуючи вищенаведене, дана робота полягала в визначенні валідаційних характеристик методики кількісного визначення БАХ в комбінованих очних краплях антиглаукомної дії і, т.ч., в обґрунтуванні та експериментальному доказі того, що розроблена методика буде давати відтворювані та достовірні результати.

У процесі валідації методики були досліджені наступні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування. Так як допустима концентрація БАХ знаходиться в межах ±10% від номінального вмісту, відповідно до вимог ДФУ діапазон концентрацій для дослідження правильності, збіжності та лінійності склав 80%-120% з кроком в 5%, критерії прийнятності визначені для В=10%.

Специфічність методики підтверджується тим, що: 1) на хроматограмах розчину «плацебо» ЛП, на місті розміщення піків гомологів БАХ відсутні піки величиною вище 0,52% від сумарної площі піків гомологів БАХ на хроматограмах модельного розчину з 100% концентрацією БАХ відносно номінальної; 2) час утримування піка БАХ на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння БАХ співпадають; 3) обранні умови хроматографування дозволяють відділити піки гомологів БАХ (C_{12}, C_{14}) від системних піків розчинника і піків АФІ та допоміжних речовин ЛП.

Встановлене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_Z (1,175%) менше критичного значення для збіжності результатів (3,2%), що підтверджує достатню збіжність методики. Систематична похибка (0,46%) відповідає вимогам практичної незначимості (≤1,02%) і характеризує методику достатньою правильністю. Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (*a*, SD_0/b, r) методики. Високе значення коефіцієнта кореляції r=0,99899 задовольняє вимогам критерію прийнятності (r=0,99236) і підтверджує лінійність залежності між «введеною» і «знайденою» кількістю БАХ в усьому діапазоні концентрацій від 80 % до 120 % відносно номінального вмісту в ЛП (b=0,96654, Sb=0,00872, a=2,852, Sa=0,88482, SD_0=0,58876, SD_0/b=0,609, r=0,99899). Межа визначення БАХ за результатами параметрів «лінійності» склала 3,02% від номінальної концентрації БАХ в ЛП.

Для підтвердження коректності методики при відтворюванні в інших лабораторіях зроблений прогноз повної невизначеності методики кількісного визначення БАХ (Δ_{As}=1,25%, в т.ч. Δ_{SP}=0,89% і Δ_{FAO}=0,879%), яка не перевищує гранично припустиме значення (3,2%).

Т.ч., доказана відповідність методики кількісного визначення БАХ в комбінованих очних краплях методом ВЕРХ вимогам ДФУ в діапазоні її використання (80%-120% від номінального вмісту в ЛП) та придатність методики для контролю якості комбінованих очних крапель антиглаукомної дії на різних етапах життєвого циклу ЛП.