

УДК 615.07:615.32:543.4:543.6

В. К. Яковенко, В. А. Георгіянец, О. В. Доровський

Національний фармацевтичний університет

## ПІДХОДИ ДО КВАЛІФІКАЦІЇ ДИЗАЙНУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ ПРИ АНАЛІЗІ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Враховуючи вимоги до методів контролю якості рослинних лікарських засобів, з метою вибору аналітичного обладнання для контролю їх якості проведено дослідження з вивчення основних функціональних і експлуатаційних характеристик (кваліфікація дизайну) спектрофотометричного обладнання і його відповідності фармакопейним вимогам і поставленим аналітичним завданням. Складено перелік основних ознак та їх можливостей для кваліфікації проекту спектрофотометричного обладнання. Встановлено, що досліджувані моделі спектрофотометрів марок Sprecord® і Cary® відповідають зазначеній меті, фармакопейним вимогам і вимогам, що висуваються до спектрофотометрів при кваліфікації проекту, та можуть бути використані в кількісному аналізі комбінованих рослинних лікарських засобів.*

**Ключові слова:** лабораторне обладнання; спектрофотометрія; кваліфікація дизайну; рослинні лікарські засоби

### ВСТУП

До лабораторного обладнання висуваються ті ж самі підходи кваліфікації, що й до технологічного – принципи DQ (кваліфікація проекту), IQ (установча кваліфікація), OQ (операційна кваліфікація) і PQ (кваліфікація функціонування). Кваліфікація обладнання є необхідним попереднім етапом для проведення валідації/верифікації аналітичних методик [3, 5].

На сьогодні більшість фірм проводить IQ, OQ і PQ лабораторного обладнання, тоді як питання проведення DQ для багатьох лабораторій фірм-виробників залишається нез'ясованим [6].

Кваліфікація проекту, в першу чергу, є завданням замовника обладнання і полягає в тому, щоб призначення приладу відповідало безпосередньо зазначеній конкретній меті. Кваліфікація проекту надає можливість користувачу визначити придатність приладу зазначеній меті на ранній стадії, щоб придбання обладнання базувалося на проведеній кваліфікації.

Кваліфікація проекту має встановлювати призначення приладу і визначити відповідні вимоги до специфікацій користувача. Ці вимоги повинні визначити робочі характеристики приладу і необхідний діапазон роботи приладу, а також відповідати іншим важливим характеристикам.

Вимоги до специфікацій споживача можуть бути компромісом між ідеальним, наявним і доступним варіантами. В той же час обов'язком користувача є

визначення необхідної специфікації і встановлення вимог до них, які можуть бути підготовлені користувачем, постачальником або шляхом переговорів між ними.

До основних характеристик, що мають бути визначені при проведенні кваліфікації проекту обладнання, відносяться: настройка і контроль обладнання, матеріали, використані при виробництві, вимоги до установки, вимоги до експлуатації, умови навколишнього середовища, документація, технічне обслуговування та підтримка тощо. Залежно від використовованого обладнання вимоги до кожної характеристики мають бути специфічно визначені [1, 3].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні оцінки якості багатокомпонентних рослинних лікарських засобів «Клімасед» і «Пікосен» відповідно до розроблених методик контролю якості (МКЯ) використовуються фізичні і фізико-хімічні методи аналізу: високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газова хроматографія (ГХ), спектрофотометрія (СФ). Перелічені методи об'єднує висока вартість і складність обладнання, яка, в свою чергу, варіює залежно від конфігурації та функціональних характеристик приладів. Застосування фізико-хімічних методів в аналізі препаратів «Клімасед» і «Пікосен» представлені в табл. 1.

Враховуючи те, що спектрофотометрія застосовується в аналізі обох препаратів і порівняно з методами ВЕРХ та ГХ має менше варіацій комплекта-

Таблиця 1

**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ЗА МЕТОДИКОЮ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ  
НА ПРЕПАРАТИ «КЛІМАСЕД» І «ПІКОСЕН»**

Метод	Контрольовані показники		Обладнання
	Клімасед	Пікосен	
Спектрофотометрія	Кількісний вміст суми флавоноїдів	Кількісний вміст сенозидів Ідентифікація сенозидів	Спектрофотометр, кювети
ВЕРХ	-	Ідентифікація натрію пікосульфату Кількісний вміст натрію пікосульфату	Рідинний хроматограф з УФ-детектором; система подавання рухомої фази; інжектор; хроматографічна колонка; детектор; система реєстрації даних.
ГХ	-	Ідентифікація метилпарабену Кількісний вміст метилпарабену	Газовий хроматограф з полуменево-іонізаційним детектором; інжектор; хроматографічна колонка, поміщена у термостат; детектор та система реєстрації даних.

ції, саме кваліфікація обладнання для цього методу аналізу і була подальшим завданням.

Метою нашої роботи було визначення підходів та проведення кваліфікації дизайну спектрофотометричного лабораторного обладнання для кількісного аналізу лікарських засобів рослинного походження для використання в цеховій та заводській лабораторії відділу контролю якості.

Враховуючи вимоги МКЯ комбінованих рослинних лікарських засобів «Клімасед» та «Пікосен», з метою вибору аналітичного обладнання для контролю якості проведено дослідження з вивчення головних функціональних і експлуатаційних характеристик (кваліфікація дизайну) спектрофотометричного обладнання і його відповідності фармакопейним вимогам (ДФУ і USP) і поставленим аналітичним завданням.

Вибір типу спектрофотометра залежить від таких факторів, як склад і кількість випробовуваного зразка, бажаний ступінь точності, чутливість, селективність, а також способу використання зразка [2, 9].

У табл. 2 наведені основні вимоги ДФУ і USP, що висуваються до спектрофотометрів в УФ- і видимій областях.

Порівняння вимог фармакопей свідчить, що в USP вони більш детальні та за окремими ознаками вищі, ніж у ДФУ. Тобто при відповідності приладу вимогам USP він автоматично відповідає вимогам вітчизняної фармакопей.

Також при виборі спектрофотометра потрібно звернути увагу на наступні фактори: контроль всієї системи і можливість передачі інформації, вихідні дані, зразки, тип детектора, точність довжини хви-

Таблиця 2

**ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ**

Характеристика	Вимоги ДФУ	Вимоги USP
Призначення. Діапазон вимірювань	Спектрофотометр, призначений для вимірювань в ультрафіолетовій і видимій областях спектра	Спектрофотометр, призначений для вимірювань в ультрафіолетовій і видимій областях спектра
Прилад	Складається з оптичної системи, яка виділяє монохроматичне випромінювання в області від 200 нм до 800 нм, і пристрою для вимірювання оптичної густини.	Складається з джерела енергії, дисперсійного приладу (напр., призми і дифракційної решітки), щілини для вибору світлового променя, кювет і кюветоутримувачів, детектора випромінювання, а також посиловачів і вимірювальних приладів. Залежно від типу використовуваного обладнання прилад для виведення даних може являти собою вимірювальний пристрій, цифровий лічильник, записуючий пристрій або принтер. СФ може бути одно- або двопроменевим
Перевірка шкали довжин хвиль	Допустиме відхилення складає $\pm 1$ нм для ультрафіолетового і $\pm 3$ нм для видимого діапазонів.	Допустиме відхилення складає $\pm 1$ нм
Кювети	Завдовжки 1 см. Кювети. Допустимі варіації у товщині шару використовуваних кювет мають бути не більше $\pm 0.005$ см. Кювети, призначені для випробовуваного і компенсаційного розчинів, повинні мати однакове пропускання (або оптичну густину) при заповненні тим самим розчинником.	Завтовшки 1 см. Прямокутна форма, вертикальні стінки повинні бути відполіровані. Зручний об'єм 2-3 мл

Таблиця 3

**ОСНОВНІ ОЗНАКИ ПРИ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОЕКТУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ**

Ознака	Перелік можливостей
Контроль системи і можливість передачі інформації	Параметри спектрофотометра можуть обиратися / управлятися / зберігатися / отримуватися локально в межах оптичного приладу або через віддалений комп'ютер, або контролер системи. Можливість відправляти / приймати / зберігати / отримувати сигнали і поєднуватися з іншими пристроями.
Вихідні дані	Термін служби лампи, час прогріву, чутливість до зсуву / зміщення. Довжини хвиль, при яких потрібно змінювати лампи (якщо взагалі потрібно).
Зразки	Типи зразків, які можуть бути розміщені (звичайні, каламутні, тверді). Можливість встановлення однопозиційних або багатопозиційних утримувачів кювет. Діапазон можливих розмірів зразків. Можливість контролю температури відсіку для зразка: діапазон (включно низькотемпературну можливість), точність, стабільність, тип (Пельтьє або ін.).
Тип детектора	Можливість моніторингу однієї, кількох або перемінної довжини хвиль та/або сканування повного діапазону, необхідна швидкість збору спектрів.
Установка довжини хвилі	Можливість вибору необхідної довжини хвилі точно відтворена.
Діапазон вимірювань для довжини хвилі	Можливість вибору і моніторингу необхідної довжини хвилі зі змінами або без зміни джерела, фільтра або детектора.
Лінійність на діапазоні вимірювань	Можливість точного кількісного визначення на великому діапазоні вимірювань спектра поглинання.
Оптичний і електронний шум	Низький рівень шуму сприяє підвищенню чутливості та нижньої межі виявлення.
Відхилення довжини хвиль	Низьке відхилення сприяє підвищенню чутливості і нижньої межі виявлення.
Дозвіл (resolution)	Важливо для точного вимірювання вузьких смуг.
Фотометрична точність	Добра точність необхідна для абсолютного вимірювання поглинання.
Відхилення у фотометричній точності	Стабільність вимірювань у часі, що робить порівняння значущим.
Розсіювання світла	Впливає на точність і лінійність. Визначає використовуваний метод.
Збір даних*	Виразення даних у % поглинання або % передачі ваг. Можливість одного або повторюваного сканування. Моніторинг однієї або декількох хвиль. Повні спектральні дані.
Обробка даних*	Спектральне віднімання. Спектральні похідні. Можливість аудиту проб. Необроблені дані не зіпсовані? Здатність до резервного копіювання і відновлення.
Зберігання даних*	Зберігання немає. Вбудована пам'ять. Передача файлів на зовнішні пристрої. Збереження вихідних даних за допомогою оптичних або магнітних носіїв. Система безпеки.
Виведення даних*	Вбудований пристрій для друкованого виведення даних – тільки дані, тільки спектр, дані + спектр. ПК на основі обробки даних.

лі, діапазон вимірювань, лінійність, фотометричний шум і його відхилення, фотометрична точність та її відхилення, розсіювання світла, збір, обробка та зберігання даних та ін. (табл. 3) [8].

При виборі спектрофотометра нами був проведений порівняльний аналіз пропозицій від фірм-виробників Analytic Jena AG (Німеччина) і Agilent Technologies (США), які виробляють марки Specord® і Cary® відповідно. Ці виробники є відомими на ринку аналітичного обладнання та добре зарекомендували себе за роки існування. На вимогу користувача вони можуть надати технічне обслуговування та підтримку, проводять тренінги щодо роботи на приладі, допо-

могу щодо інших стадій кваліфікації (установча кваліфікація, операційна кваліфікація, кваліфікація функціонування).

Спектрофотометри Specord® виробляються відповідно до стандартів і правил Європейського Союзу. Specord® відповідає вимогам Protection Type IP 20, а також відповідає вимогам Німецької, Європейської, Американської, Британської і Японської фармакопей [7].

Спектрофотометри марки Agilent Cary® виробляються відповідно до системи менеджменту якості (quality management system) та мають сертифікат відповідності до стандартів ISO 9001[4].

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І ТЕХНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СПЕКТРОФОТОМЕТРІВ МАРОК CARY® І SPECORD®

Характеристика	Спектрофотометри						
	1	2	3		4	5	
Модель	Cary-50		Cary-100; Cary-300		Specord 200/205/210PLUS		Specord 250 PLUS
Призначення	Вимірювання в УФ, видимій і ближній ІЧ областях спектра. Cary-50 – універсальний		Вимірювання в УФ, видимій і ближній ІЧ областях спектра. Cary-100 – рутинні лабораторні дослідження. Cary-300 – рутинні лабораторні дослідження, аналіз біологічних проб високої мутності.		Вимірювання в УФ, видимій і ближній ІЧ областях спектра. Вирішення великої кількості практичних завдань: від рутинних до специфічних (дослідження в галузі хімії, фармацевтики, медицини, харчової промисловості, екології, природних наук і т. п.).		
Діапазон вимірювань	190-1100 нм		190-900 нм		190-1100 нм		190-1100 нм
Вихідні дані	Cary 50 може використовувати дільник променя без втрати енергії і підвищеного шуму. Піки випромінювання не зміщуються при зміні швидкості сканування. На прилад не впливає освітленість приміщення.		Кварцове захисне покриття захищає оптику від впливу навколишнього середовища та дозволяє здійснювати очищення без пошкодження поверхні, що відбиває. Незважаючи на те, що і Cary 100, і Cary 300 є двопробовими, можна вибирати режим їх роботи (однопробовий, двопробовий або псевдодвопробовий).		Немає фази прогріву. Простота заміни ламп (відбувається при 300-450 нм, вибір проводиться користувачем). Вбудована ПО функція перевірки стану системи вказує, коли лампу необхідно замінити. Перемикання між джерелами випромінювання з дейтерієвої лампи на галогенову і навпаки може бути заздалегідь запрограмовано користувачем. Також просто за допомогою меню програмного забезпечення лампи можна її вмикати і вимикати.		
Спектральна роздільність	< 1,5 нм		≤ 0,189 нм	≤ 0,193 нм	> 2,1	> 1,7	> 2,1
Ширина щілини	Фіксована 1,5 нм		Програмується, від 0,2-4,0 нм з кроком 0,1 нм		1; 2; 4 нм	1,4 нм	0,5; 1; 2; 4 нм
Оптика	Класична двопробовна система на базі високо відбиваючих оптичних компонентів з діелектричним кварцевим покриттям, стабілізовані оптичні потоки				Асферична оптика. Двопробовна конструкція оптичної системи для забезпечення високої точності результатів – одночасне вимірювання робочого і референтного сигналів		
Монохроматор	Високошвидкісний Черні-Тернера, 0,278 м			Високошвидкісний Черні-Тернера, 0,278 м + премонохроматор	З увігнутою голографічною дифракційною решіткою зі зниженим рівнем розсіяного світла		Премонохроматор і монохроматор з увігнутою голографічною решіткою зі зниженим рівнем розсіяного світла
Джерело світла	Довговічна ксенонна лампа повного спектра. Життєвий цикл 3 · 10 <sup>9</sup> спалахів		Видима область – галогенна лампа (вольфрам) з кварцовим віконцем, УФ-дейтерієва лампа		Дейтерієва (> 1000 год) і галогенна лампа > 500 год (5,0 V)		
Детектор	Два збалансовані силіконові діоди		Високочутливий фотопомножувач		Два CDD-детектори, що термостатуються, для забезпечення стабільності результатів у часі		

1	2	3		4	5
Швидкість сканування	Мах 24000 нм/хв. Можливість сканування повного діапазону від 190 до 1100 менш ніж за 3 с	Мах 3000 нм/хв		Мах 6000 нм/хв	Мах 6000 нм/хв
Крок збору даних	0,15-5 нм	0,02-1,67 нм		-	-
Зразки	Аналіз рідких і твердих зразків (в тому числі сканування тонких плівок, вимірювання дифузного та повного відбиття, кінетичні дослідження з перемішуванням у термостатуємих з елементом Пелтьє кюветах тощо).			Аналіз рідких і твердих зразків	
	Багатококетні утримувачі – 18-позиційний.	Одно і багатококетні утримувачі: 6-, 12-, 14-позиційні		Можливість встановлювати як однопозиційні утримувачі кювет, так і 15-позиційну карусель	
Точність установки довжини хвилі	± 0,5 нм (541,9 нм)	± 0,02 нм (656,1 нм) ± 0,04 нм (486,0 нм)	± 0,02 нм (656,1 нм) ± 0,04 нм (486,0 нм)	± 0,5 нм	± 0,5 нм
Лінійність на діапазоні вимірювань	Забезпечує лінійність вимірювання зразків до 3,5 А точно і відтворено	Забезпечує лінійність вимірювання зразків до 5 А точно і відтворено		-	-
Відтвореність установки довжини хвилі	± 0,1 нм	< 0,02 нм (станд. відх. для 10 вимір.)	< 0,02 нм (станд. відх. для 10 вимір.)	≤ ± 0,05 нм	≤ ± 0,05 нм
Фотометричний діапазон	± 3,3 А	± 4,0 А	± 6,0 А	± 3,0 А	± 4,0 А
Фотометрична точність	± 0,005 А	± 0,01 А (0,292-0,865 А, 60,06 мг/л K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )	± 0,01 А (0,292-0,865 А, 60,06 мг/л K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )	≤ ± 0,01 (UV) ≤ ± 0,005 (Vis)	≤ ± 0,01 (UV) ≤ ± 0,005 (Vis)
Відхилення в фотометричній точності; фотометрична стабільність	0,004 А -	< 0,00008 А (станд. відх. для 10 вимір.); < 0,0003 А/год	< 0,00008 А (станд. відх. для 10 вимір.); < 0,0003 А/год	- ≤ 0,001	- ≤ 0,001
Світло-розсіювання	0,05 %	≤ 0,5 % (198 нм)	≤ 0,32 % (198 нм)	≤ 0,5 % T (200 нм)	≤ 0,2 % T (200 нм)
		≤ 0,0074 % (220 нм)	≤ 0,00008 % (220 нм)	≤ 0,05 % T (220 нм)	≤ 0,008 % T (220 нм)
		≤ 0,0013 % (370 нм)	≤ 0,000041 % (370 нм)	≤ 0,05 % T (340 нм)	≤ 0,008 % T (220 нм)
Розміри	Ш × Г × В 50 × 59 × 20,5 см	Ш × Г × В 64 × 65 × 32 см		Ш × Г × В 68 × 62 × 24 см	
Маса	21 кг	45 кг		23,5 кг	

Нами були порівняні функціональні і технічні характеристики спектрофотометрів моделей Cary-50, Cary-100; Cary-300 і Specord 200/205/210PLUS, Specord 250 PLUS [4, 7] відповідно до фармакопейних вимог та вимог, що висуваються до кваліфікації проекту спектрофотометрів, зазначеної мети та їх економічної вартості. Результати порівняльного аналізу більшої частини функціональних і технічних характеристик наведені у табл. 4.

Спектрофотометр Cary-50 за більшістю показників не поступається моделям марки Specord®, таким як діапазон вимірювання, спектральна роздільність, точність установки довжини хвилі, фотометричний діапазон, світлорозсіювання. Такі характеристики як регулювання ширини щілини, фотометрична точність, стабільність та шум у Cary-50 нижчі, ніж у Specord®, але в той же час Cary-50 значно випереджає останнього за швидкістю сканування.

Прилад Cary-50 є більш доступним за вартістю, універсальним і призначеним для рутинного використання. Завдяки можливості поєднання з різноманітними приставками і аксесуарами його потенціал можна підвищити відповідно до нових завдань.

#### ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані фармакопейні вимоги ДФУ стосовно обладнання для проведення спектрофотометричного аналізу. Складено перелік основних ознак та їх можливостей для кваліфікації проекту спектрофотометричного обладнання.
2. Порівняльний аналіз встановив, що досліджувані моделі спектрофотометрів марок Specord® і Cary® відповідають зазначеній меті, фармакопейним вимогам і вимогам, що висуваються до

спектрофотометрів при кваліфікації проекту, і можуть бути використані при кількісному аналізі рослинних лікарських засобів «Клімасед» і «Пікосен».

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Волков Г. Л. Квалификационные показатели (DQ, IQ, OQ и PQ) для лабораторного оборудования / [Г. Л. Волков, Е. Н. Краснобрижая, А. И. Жукова и др.] // Фармац. отрасль. – 2011. – № 4 (27). – С. 36-38.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Осмоловская И. Квалификация лабораторного оборудования / И. Осмоловская, Н. Люлина // Ремедиум. – 2005. – № 5. – С. 58-62.
4. Руководство пользователя Agilent Cary // Agilent Technol. – 2011. – Вып. 2. – 46 с.
5. FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices (Rockville, MD, Jan. 2011).
6. Huber L. Analytical Instrument Qualification and System Validation / L. Huber // Agilent Technol. – 2009. – 61 p.
7. Manual Guide Specord® PC // Technical documentation Analytik Jena AG. – Edition April 2005. – 43 p.
8. Guidance on Equipment Qualification of Analytical Instruments: UV-Visible Spectro(photo)meters (UV-Vis) // LGC (Teddington) Limited. – 1998. – 25 p.
9. United States Pharmacopeia 30 / National Formulary 25 (2007) United States Pharmacopoeia Convention. – Rockville, 2007.

**УДК 615.07:615.32:543.4:543.6****В. К. Яковенко, В. А. Георгиянц, А. В. Доровской****ПОДХОДЫ К КВАЛИФИКАЦИИ ДИЗАЙНА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, ИСПОЛЪЗУЕМОГО ПРИ АНАЛИЗЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учитывая требования методов контроля качества растительных лекарственных средств, с целью выбора аналитического оборудования для контроля их качества проведены исследования по изучению основных функциональных и эксплуатационных характеристик (квалификация дизайна) спектрофотометрического оборудования и его соответствия фармакопейным требованиям и поставленным аналитическим заданиям. Составлен перечень основных признаков и возможностей их реализации при проведении квалификации проекта спектрофотометрического оборудования. Установлено, что исследованные модели спектрофотометров марок Specord® и Cary® соответствуют поставленной цели, фармакопейным требованиям и требованиям, предъявляемым к спектрофотометрам при квалификации проекта, и могут использоваться для проведения количественного анализа комбинированных растительных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** лабораторное оборудование; спектрофотометрия; квалификация дизайна; растительные лекарственные средства

**UDC 615.07:615.32:543.4:543.6****V. K. Yakovenko, V.A. Georgiyants, O.V. Dorovskyy****APPROACHES TO THE DESIGN QUALIFICATION OF SPECTROPHOTOMETRICAL EQUIPMENT USED IN ANALYSIS OF THE HERBAL MEDICINES**

Taking into account the requirements of quality control methods for herbal medicines and with the purpose of choosing the analytical equipment for their quality control the study on major functional and performance characteristics (design qualification) of the spectrophotometrical equipment according to pharmacopoeial requirements and the analytical tasks set has been conducted. A list of the key signs and their capabilities for the design qualification of the spectrophotometrical equipment has been made. It has been found that the models of spectrophotometers Specord® and Cary® brands studied meet the goal set, pharmacopoeial requirements and the requirements for spectrophotometers in the design qualification, and they can be used in quantitative analysis of combined herbal medicines.

**Key words:** laboratory equipment; spectrophotometry; design qualification; herbal medicines

*Адреса для листування:*  
61118, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.10.2015 р.