

**РЕЗУЛЬТАТЫ 12 РАУНДА ПРОГРАММЫ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ  
ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС**

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА  
ПО ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ**

***ДМИТРИЕВА МАРИНА, К. ФАРМ. НАУК,  
ЗАВ. СЕКТОРА РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ППТ,  
ТЕЛ. +38 (057) 7190602***

***[DMITRIEVA@PHUKR.KHARKOV.UA](mailto:DMITRIEVA@PHUKR.KHARKOV.UA)***

***[WWW.SPBU.ORG](http://WWW.SPBU.ORG)***

**18 февраля 2016, г. Киев**

# ЦЕЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ

- обеспечение получения достоверных результатов при идентификации препарата по относительной плотности в лабораториях контроля качества лекарственных средств;
- предоставление участникам необходимой информации для выявления проблем и усовершенствования их работы при определении относительной плотности.

# ЗАДАЧИ ТЕСТИРОВАНИЯ

- определить относительную плотность тестового образца (ТО) изопропилового спирта в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ/ЕФ 2.2.5;
- представить результаты определения путем заполнения формы протокола.

# МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

- Методика показателя «Идентификация А. Относительная плотность» монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».
- Данная методика предусматривает проведение анализа в соответствии с требованиями общей статьи 2.2.5 ГФУ/ЕФ и требованиями принятой лабораторной практики.

# ТЕСТОВЫЕ ОБРАЗЦЫ

В качестве ТО для проведения тестирования по данному показателю была выбрана субстанция изопропилового спирта, соответствующая требованиям монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт» по показателю «Идентификация А. Относительная плотность».

Аттестация ТО изопропилового спирта проведена по методике монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».

Относительную плотность ТО изопропилового спирта определяли двумя методами – пикнометрически и с помощью денситометра.

Подтверждена однородность и стабильность тестовых образцов, а также установлено приписное значение относительной плотности ТО изопропилового спирта, которое составило 0.7873.

Данная величина находится в регламентируемых фармакопейной монографией пределах – 0.785-0.789, то есть **результат идентификации ТО изопропилового спирта по показателю относительная плотность положительный.**

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Заключение о результате идентификации ТО изопропилового спирта на основании соответствия относительной плотности требованиям показателя «Идентификация А. Относительная плотность» монографии «Изопропиловый спирт» ГФУ/ЕФ. Поскольку конечным результатом при идентификации действующего вещества является заключение лаборатории о положительном или отрицательном ее результате, формальным критерием оценивания результатов тестирования была правильность сделанных участниками заключений.

- **Участники, чьи выводы о результате идентификации ТО изопропилового спирта основанные на определении величины относительной плотности соответствуют выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими удовлетворительные результаты тестирования.**
- **Участники, определявшие величину, не регламентированную в показателе «Идентификация А. Относительная плотность», или представившие выводы о результате идентификации ТО изопропилового спирта не соответствующие выводам, полученным при аттестации ТО, считаются получившими неудовлетворительные результаты тестирования.**

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Дополнительно оценивали отклонение результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности ТУ.

В ГФУ регламентируется допустимый интервал относительной плотности изопропилового спирта от 0.785 до 0.789, то есть  $0.787 \pm 0.002$ .

Отклонения результатов участников от приписного значения не будут значимо влиять на принятие решения о качестве субстанции, если будут незначимы по сравнению с допустимым отклонением результатов:  
 $0.002 * 0.32 = 0.0006$  единиц.

С другой стороны, в общей статье 2.2.5 допускается наличие ошибки в результатах определения относительной плотности, полученных пикнометрическим и инструментальным методом, до 0,001 за счет пренебрежения выталкивающей силой воздуха при пикнометрическом определении.

Допустимое отклонение их результатов от аттестованного значения не должно превышать 0.001, то есть результаты участников должны находиться в интервале  $0.7873 \pm 0.001$  или от 0.7863 до 0.7883.

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценивали отсутствие систематической ошибки в результатах участников и правильность аттестованного значения относительной плотности ТО изопропилового спирта.

Используя подходы «робастной статистики», сравнивали среднее значение результатов участников и аттестованного значения относительной плотности ТО с медианой, рассчитанной по результатам всех участников.

Систематическая ошибка отсутствует, если смещение среднего значения относительно медианы незначимо по сравнению с допустимым отклонением результатов участников.

Правильность аттестованного значения подтверждена, если его отличие от медианы незначимо по сравнению с допустимым отклонением результатов участников.

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

Оценивали соблюдение участниками тестирования требований статьи ЕФ/ГФУ «2.2.5 Относительная плотность», методики тестирования и принятой лабораторной практики относительно:

- расчета относительной плотности;
- наличия метрологической поверки и верификации работы приборов;
- температуры воды в термостате;
- условий проведения испытания, таких как способ заполнения пикнометра, время нахождения пикнометра в термостате, время нахождения пикнометра на воздухе, способ отбора избыточной жидкости, процедура сушки пикнометра.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

В тестировании по показателю «Идентификация изопропилового спирта по относительной плотности» приняло участие 30 лабораторий, среди них:

- 21 лаборатория фармацевтических предприятий Украины;
- 1 лаборатория областных территориальных органов Гослекслужбы Украины;
- 6 лабораторий других организаций Украины, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств;
- 2 лаборатории контроля качества лекарственных средств из стран ближнего зарубежья.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

21 лаборатория (70 % участников) положительно идентифицировала изопропиловый спирт по показателю относительная плотность и получила удовлетворительные результаты тестирования;

1 лаборатория сделала заключение не соответствующее выводам, полученным организаторами при аттестации ТО; 8 лабораторий указали значение плотности ( $\rho_{20}^{20}$ ) вместо регламентируемой в монографии относительной плотности ( $d_{20}^{20}$ )

Соответственно 9 лабораторий (30 % участников) получили **неудовлетворительные результаты тестирования.**

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

## ***Оценка отклонения результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности***

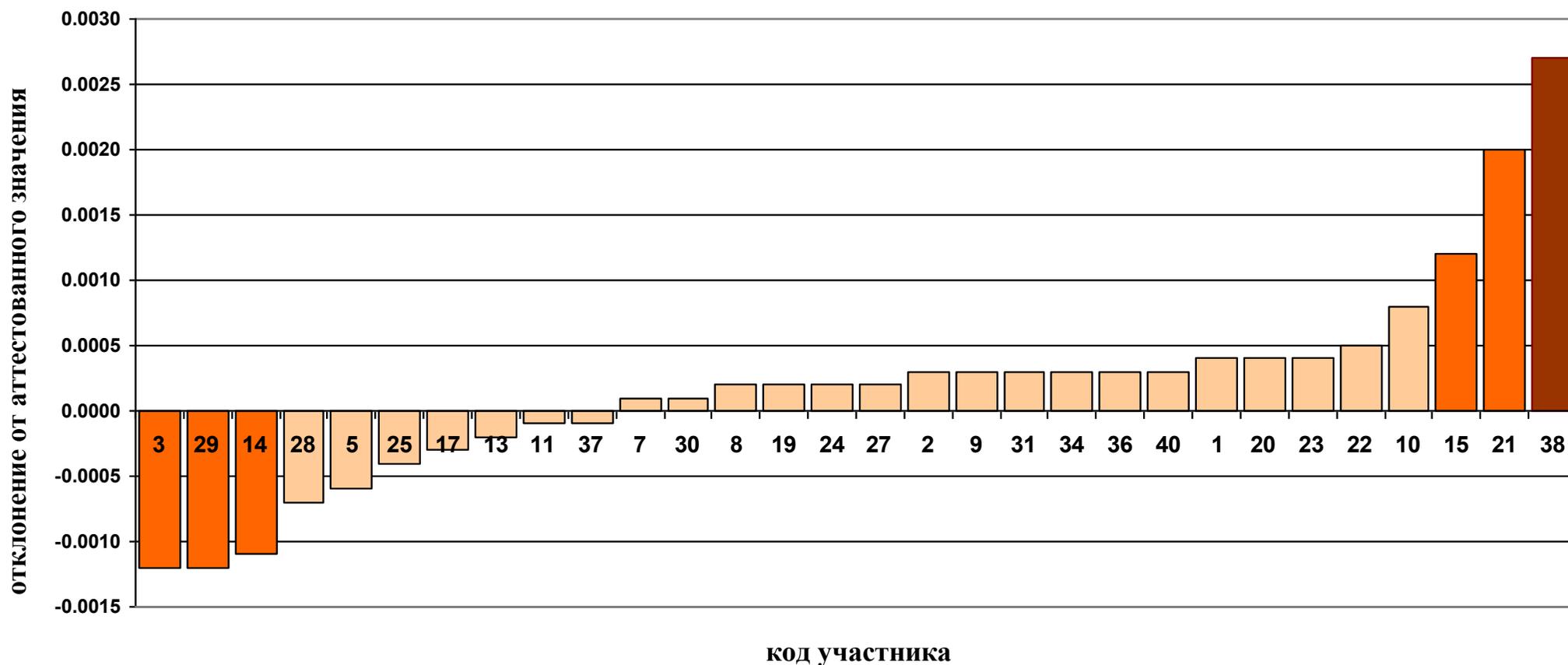
Результаты 6 лабораторий (20 % участников) отклонялись от приписного значения, больше, чем на рассчитанное максимально допустимое отклонение результатов.

Проверка однородности выборки показала, что результаты лаборатории под кодом 38 отягощены грубой ошибкой с доверительной вероятностью более 99 %.

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками	Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
14	0.786	0.7862	-0.0011
15	0.789*	0.7885	0.0012
3	0.786*	0.7861	-0.0012
29	0.785	0.7861	-0.0012
21	0.789	0.7893	0.0020
38	0.790	0.7900	0.0027

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

*Оценка отклонения результатов участников тестирования от аттестованного значения относительной плотности*



# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

## *Проверка отсутствия систематической ошибки среднего результата участников*

По результатам участников для ТО изопропилового спирта рассчитывали среднее значение относительной плотности, а также значение медианы, определенные из результатов всех участников, за исключением результата лаборатории 38, отягощенного грубой ошибкой.

<b>Среднее значение</b>	<b>Медиана</b>	<b>Отклонение</b>	<b>Допустимое отклонение результатов</b>
<b>0.7874</b>	0.7875	0.0001	0.001
<b>Критерий незначимости отклонения:</b>			$\leq 0.001 * 0.32 = 0.0003$
<b>Вывод:</b>			Незначимо

**Результаты участников не отягощены систематической ошибкой**

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ

## *Проверка правильности аттестованного значения*

Сравнивали аттестованное значение относительной плотности с медианой, определенной по результатам всех участников, за исключением результатов лаборатории под кодом 38.

<b>Среднее значение</b>	<b>Медиана</b>	<b>Отклонение</b>	<b>Допустимое отклонение результатов</b>
<b>0.7873</b>	0.7875	0.0002	0.001
<b>Критерий незначимости отклонения:</b>			$\leq 0.001 * 0.32 = 0.0003$
<b>Вывод:</b>			Незначимо

**Правильность аттестованного значения подтверждена**

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Расчет относительной плотности*

Относительная плотность - отношение массы определенного объема вещества при температуре  $t_1$  к массе такого же объема воды при температуре  $t_2$ .

При определении с помощью взвешивания, выталкивающей силой воздуха пренебрегают.

Таким способом относительную плотность определяло три участника под кодами 11, 14, 17.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Расчет относительной плотности*

В национальной части общей статьи ГФУ приведена подробная методика определения относительной плотности, а также формула, учитывающая плотность воздуха при давлении 670 мм рт. ст. Национальные части общих статей в ГФУ носят информационный характер. Сведения, приведенные в них, могут быть использованы для целей, например, пересчета точной концентрации реактивов, для калибровки мерной посуды, однако, при выполнении методик фармакопейных монографий приоритетными являются требования обязательной части общей статьи.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Расчет относительной плотности*

Участники под кодами 1, 3, 7, 8, 9, 13, 15, 20, 22, 24 и 28 использовали формулу из национальной части общей статьи 2.2.5 при расчете плотности ( $\rho_{20}^{20}$ ) использовали значение плотности воды с учетом плотности воздуха, а затем при пересчете на относительную плотность ( $d_{20}^{20}$ ) использовали коэффициент из европейской части статьи, не учитывающий плотность воздуха.

Следует отметить, что различия в значениях, полученных с учетом и без учета плотности воздуха в основном незначимы для принятия решения о качестве препарата, однако в некоторых случаях они могут быть критичными.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Расчет относительной плотности*

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками		Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
7	0.787448*	0.78735	0.7874	0.0001
8	0.787*		0.7875	0.0002
24	0.788*		0.7875	0.0002
13	0.787*		0.7871	-0.0002
9	0.788*		0.7876	0.0003
1	0.788*		0.7877	0.0004
20	0.786*	0.788	0.7877	0.0004
22	0.788*		0.7878	0.0005
28	0.787*		0.7866	-0.0007
15	0.789*		0.7885	0.0012
3	0.786*		0.7861	-0.0012

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Расчет относительной плотности*

Лаборатории под кодами 5, 10, 19, 25, 29, 34, 37, 40 представили плотность ( $\rho_{20}^{20}$ ) в качестве результата тестирования, то есть не ту величину, которая регламентируется в монографии ГФУ/ЕФ «Изопропиловый спирт».

Код лаборатории	Результаты, представленные участниками	Относительная плотность ТО, пересчитанная организаторами	Отклонение от аттестованного значения
37	0.7861	0.7872	-0.0001
19	0.786	0.7875	0.0002
34	0.787	0.7876	0.0003
40	0.786	0.7876	0.0003
25	0.786	0.7869	-0.0004
5	0.786	0.7867	-0.0006
10	0.787	0.7881	0.0008
29	0.785	0.7861	-0.0012

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Инструментальное определение относительной плотности*

11 участников тестирования определяли относительную плотность ТО изопропилового спирта с помощью денситометра. Из них все лаборатории работают на поверенных и калиброванных приборах.

код	7	30	27	2	31	36	40	20	23	21	38
результат	0.7874	0.7874	0.7875	0.7876	0.7876	0.7876	0.7876	0.7877	0.7877	0.7893	0.7900
RSD	0.015 %										

Основная масса результатов характеризуется меньшим разбросом, чем при пикнометрическом определении. Поэтому для данной выборки при оценке ее однородности результаты лаборатории 38, а также лаборатории 21 признаны отягощенными грубой ошибкой с доверительной вероятностью более 99 %.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Определение относительной плотности с помощью пикнометра*

### **Метрологическая поверка или верификация приборов**

Данные о метрологической поверке приборов (весов и термостатов) представили все участники тестирования.

Верификацию весов проводили все лаборатории, кроме лаборатории под кодом 37. Таким образом, результаты лаборатории под кодом 37 получены не в соответствии с требованиями принятой лабораторной практики.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Определение относительной плотности с помощью пикнометра*

### **Температура воды в термостате**

При определении плотности большое значение имеет температура, при которой термостатируются образцы. Все участники тестирования использовали термостаты, позволяющие поддерживать температуру с необходимой точностью (0.1 °C).

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Определение относительной плотности с помощью пикнометра*

### **Условия проведения испытания**

Большинство лабораторий соблюдали рекомендации статьи ГФУ/ЕФ к проведению анализа, а именно способ заполнения пикнометра, время нахождения пикнометра в термостате, время установления равновесия с окружающей средой перед взвешиванием, способ отбора избытка жидкости, сушка пикнометра.

Лабораторий под кодами 10 и 11 указали время установления равновесия с окружающей средой перед взвешиванием пикнометра меньше минуты, что не достаточно для приведения системы в равновесие с окружающей средой.

Некоторые участники не придерживались рекомендаций по сушке пикнометров: лаборатории под кодом 7 и 19 сушили пикнометры только воздухом, лаборатория под кодом 3 использовала только эфир. Лаборатории под кодом 11 и 20 для сушки пикнометров использовали фильтровальную бумагу, что недопустимо.

# ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧАСТНИКОВ ТРЕБОВАНИЯМ ГФУ И ПРИНЯТОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

## *Определение относительной плотности с помощью пикнометра*

### Заполнение формы протокола

- Лаборатории под кодом 5, 11, 25 не указали формулу расчета относительной плотности.
- Лаборатория под кодом 1 указала разные массы пустого пикнометра, при этом использовала метод нарушения мениска.
- Лаборатория под кодом 8 допустила ошибку при округлении результатов определения относительной плотности.

В соответствии с регламентацией в монографии результаты представляются с точностью до тысячных. Результаты с такой точностью предоставили 25 лабораторий (81 % участвовавших лабораторий).

Участники под кодами 2 и 7 представили результаты с точностью до 5 знаков после запятой, при этом денситометр, который использовал участник под кодом 7, позволяет определять плотность с точностью только до одной тысячной.

# СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ» В ФАРМОТРАСЛИ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Неуд	Критерий	Вывод*
Титриметрические методы						
12	2015	идентификация изопропилового спирта по значению относительной плотности	30	9	5.3	<b>SOS</b>

Неудовлетворительное состояние выполнения анализа по показателю «Относительная плотность» в фармотрасли!  
Необходимы корректирующие действия

# ВЫВОДЫ

1. В тестировании приняло участие 30 лабораторий. 21 лаборатория (70 % участников) сделали верное заключение о подлинности ТО изопропилового спирта и получили удовлетворительные результаты.
2. Результаты определения относительной плотности инструментальным методом обладают большей прецизионностью ( $RSD = 0,015\%$ ) по сравнению с пикнометрическим методом ( $RSD = 0,08\%$ ).  
При соблюдении фармакопейных требований и рекомендаций можно успешно проводить определение обоими методами.  
Отношение количества результатов, полученных пикнометрическим или инструментальным методом, отклоняющихся более критерия незначимости, к общему количеству результатов, полученных соответствующими методами, составило 21 % и 18 %, соответственно, то есть практически одинаково.
3. Прецизионность определения относительной плотности, характеризуемая относительным стандартным отклонением, в лабораториях фармотрасли, не зависимо от метода определения, составила 0,1 %.

# ВЫВОДЫ

4. Результаты 3-х лабораторий (10 % участников) получены не в полном соответствии с требованиями общей статьи 2.2.5 ГФУ/ЕФ и общепринятой лабораторной практики к проведению определения относительной плотности.
5. Статистическая оценка результатов свидетельствует о неудовлетворительном качестве выполнения анализа по показателю «Относительная плотность» в лабораториях фармотрасли и необходимости принятия корректирующих действий.