

# ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА МЕТОДОМ АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В ИК-ОБЛАСТИ

***ДМИТРИЕВА МАРИНА, К. ФАРМ. НАУК,  
ЗАВ. СЕКТОРОМ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ППТ***

***15 мая 2018 г  
г. Киев***

**Научно-методический семинар «Результаты 14 раунда  
Программы профессионального тестирования»**

# ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ТЕСТИРОВАНИЯ

## ЦЕЛИ

- обеспечение получения достоверных результатов при идентификации действующего вещества методом абсорбционной спектrophотометрии в инфракрасной области;
- предоставление участникам необходимой информации для выявления проблем и усовершенствования их работы.

## ЗАДАЧИ

- идентифицировать три тестовых образца (ТО) по сравнению с ФСО ГФУ энлаприла малеата методом абсорбционной спектrophотометрии в инфракрасной области в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ/Ph.Eur. 2.2.24;
- представить результаты определения путем заполнения формы протокола;
- предоставить спектры ТО и ФСО ГФУ энлаприла малеата.

## МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ



Общая статья «2.2.24. Абсорбционная  
спектрофотометрия в инфракрасной области»  
действующего издания ГФУ/Ph.Eur.

## ТЕСТОВЫЕ ОБРАЗЦЫ

- ТО 1 - образец субстанции энлаприла малеата, производства Zhejiang hunhni pharmaceutical co LTD, Китай, серии 5112-17-094, предоставленный украинским производителем, соответствующий фармакопейным требованиям
- ТО 2 и ТО 3 - образцы субстанции каптоприла, производства Zhejiang hunhni pharmaceutical co, LTD, Китай, одной и той же серии 5103-16-232, предоставленные украинским производителем, соответствующие фармакопейным требованиям

В результате аттестации экспериментально подтверждено, что **спектр ТО 1 соответствует спектру ФСО ГФУ энлаприла малеата**, следовательно, результат идентификации **ТО 1 положительный**. **Спектры ТО 2 и ТО 3 не соответствуют спектру ФСО ГФУ энлаприла малеата** и результат идентификации **ТО 2 и ТО 3 отрицательный**.

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Участники, чьи **выводы** о результатах идентификации ТО **соответствуют** выводам, полученным при его аттестации, считаются получившими **удовлетворительные результаты** тестирования.
- Участники, чьи **выводы** о результатах идентификации ТО **не соответствуют** выводам, полученным при его аттестации, считаются получившими **неудовлетворительные результаты** тестирования.

# КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

## *Оценка качества результатов*

- наличие метрологической поверки и верификация работы прибора;
- высушивание галогенида, используемого для приготовления диска;
- соответствие требованиям к массе навески субстанции для анализа (от 1 мг до 2 мг);
- соответствие требованиям к массе навески галогенида для создания диска (от 300 мг до 400 мг);
- соответствие требованиям к давлению при прессовании диска (около 800 МПа или  $8 \text{ т} \cdot \text{см}^{-2}$ );
- пропускание при 2000  $\text{см}^{-1}$  не менее 60 %.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## ***27 участников***

- 20 лабораторий фармацевтических предприятий Украины;
- 5 лабораторий других организаций Украины, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств;
- 2 лаборатории контроля качества лекарственных средств из стран ближнего зарубежья

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## *Результаты тестирования*

При выполнении тестового задания по идентификации ТО по сравнению со стандартным образцом 22 лаборатории записывали пропускание или поглощение в дисках, 2 лаборатории (код 1, 8) записывали нарушенное полное внутреннее отражение и 3 участника (6, 10 и 29) записывали спектр двумя вышеперечисленными способами.

Все участники тестирования получили **удовлетворительные результаты** при идентификации всех ТО методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области по сравнению с ФСО ГФУ эналаприла малеата

# РЕЗУЛЬТАТЫ

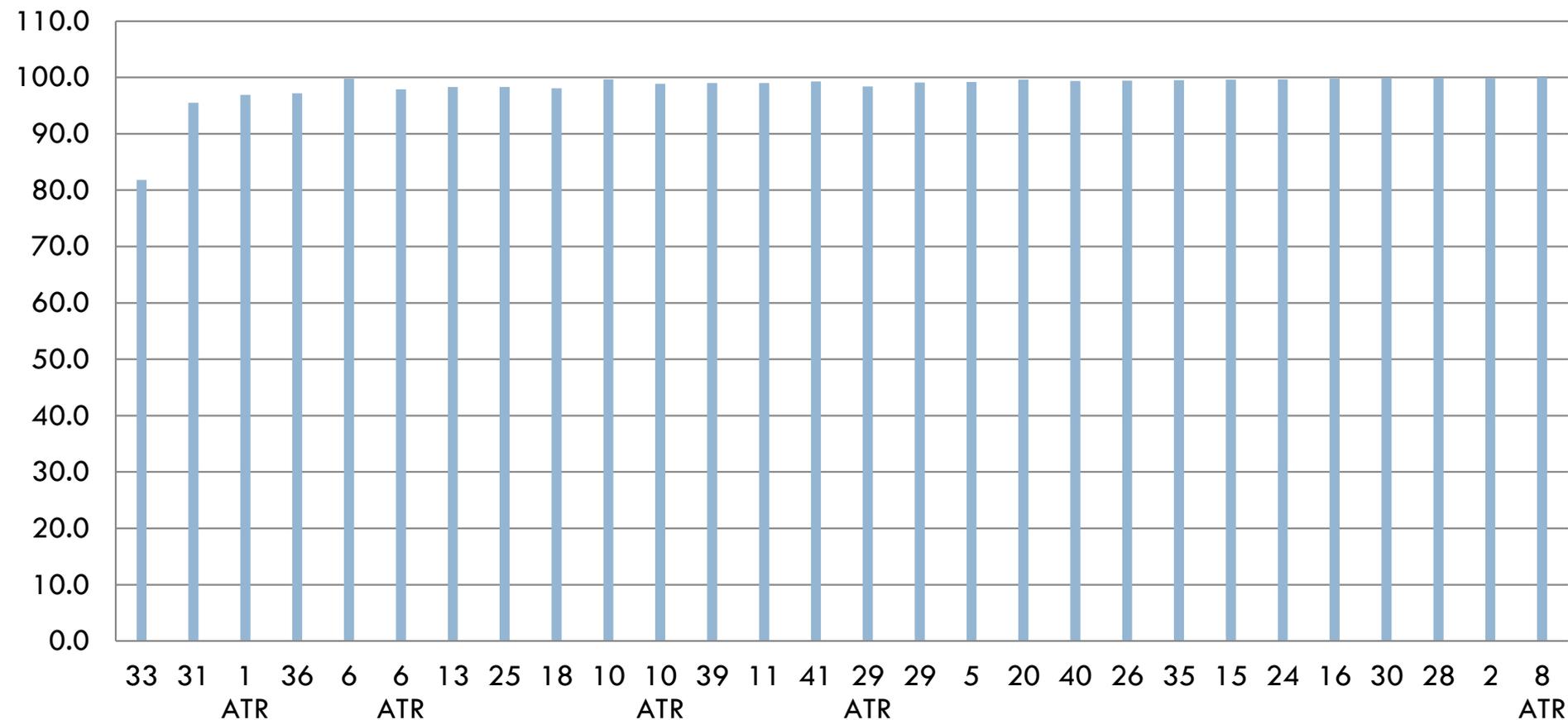
## *Анализ совпадения спектров в числовом выражении*

Из 27 лабораторий, принявших участие в тестировании, 25 лабораторий предоставили результаты сравнения спектров в числовом выражении.

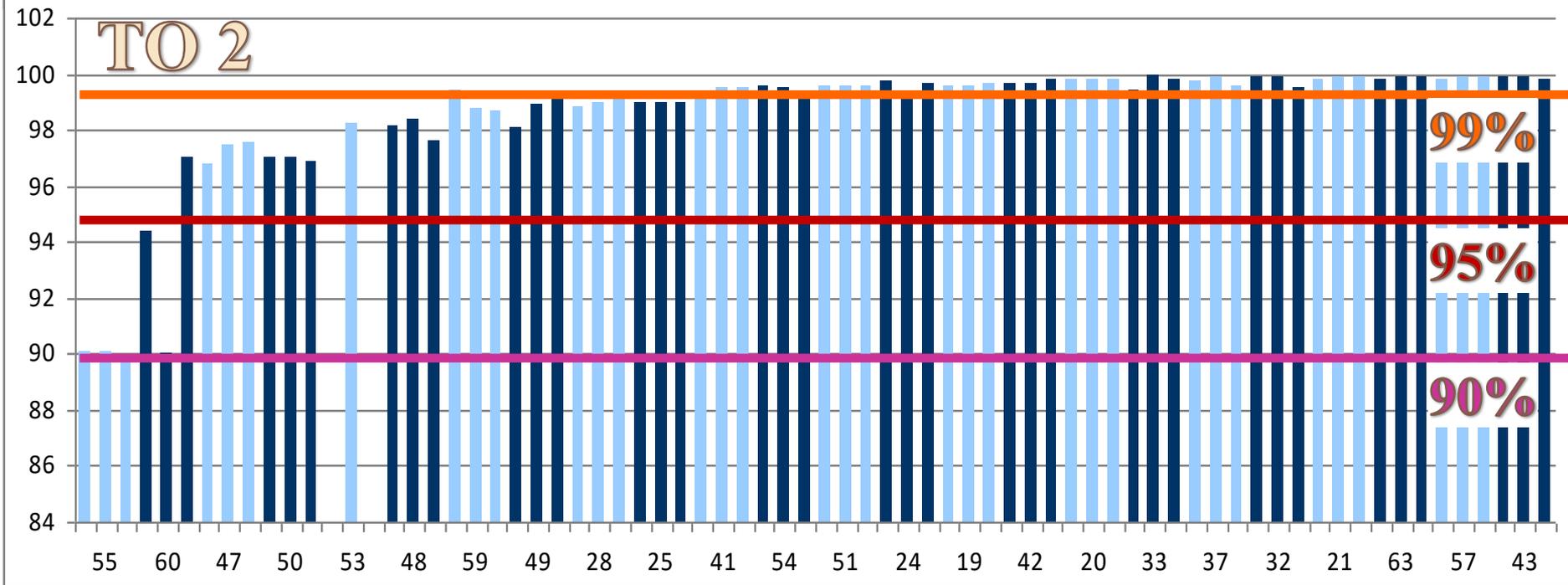
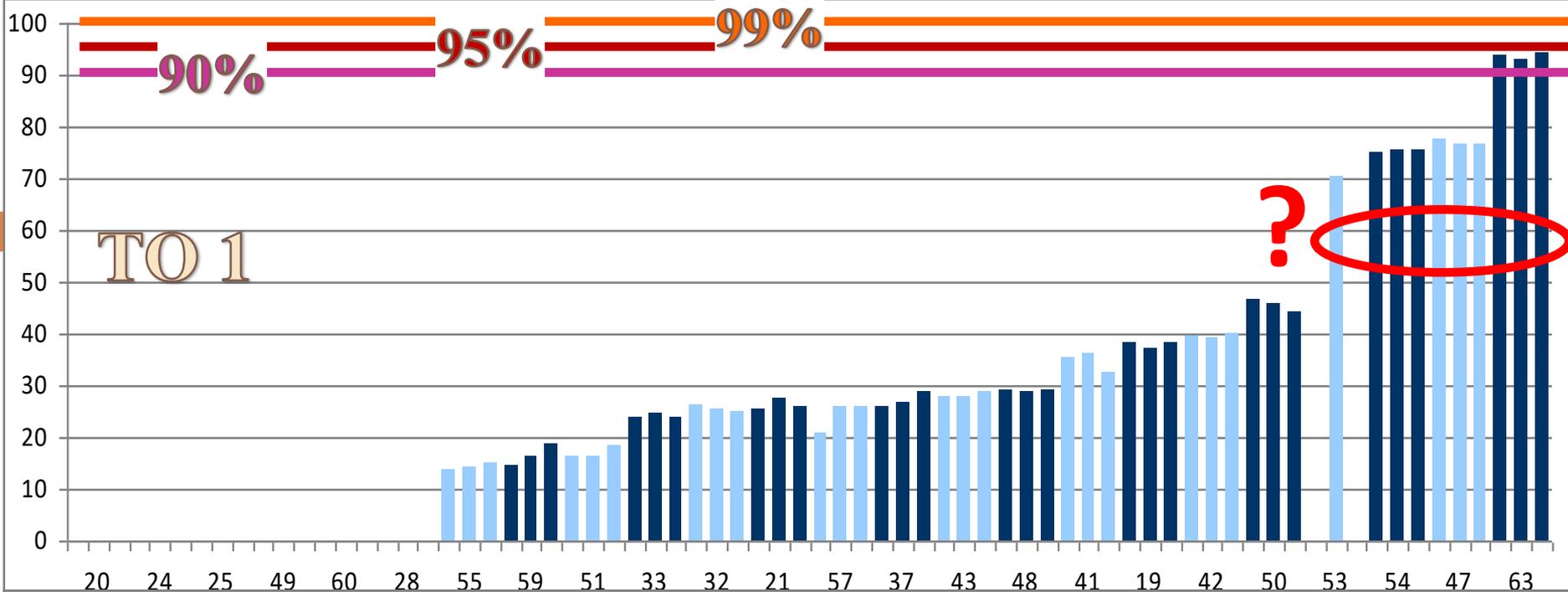
У всех участников, кроме одного (код 33), совпадение спектра ТО1 (эналаприла малеат) со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата превышает **95 %**.

Данная величина полностью согласуется с величиной совпадения спектров, рекомендованной для надежной идентификации вещества, по результатам предыдущего тестирования по данному показателю в 10-м раунде ППТ.

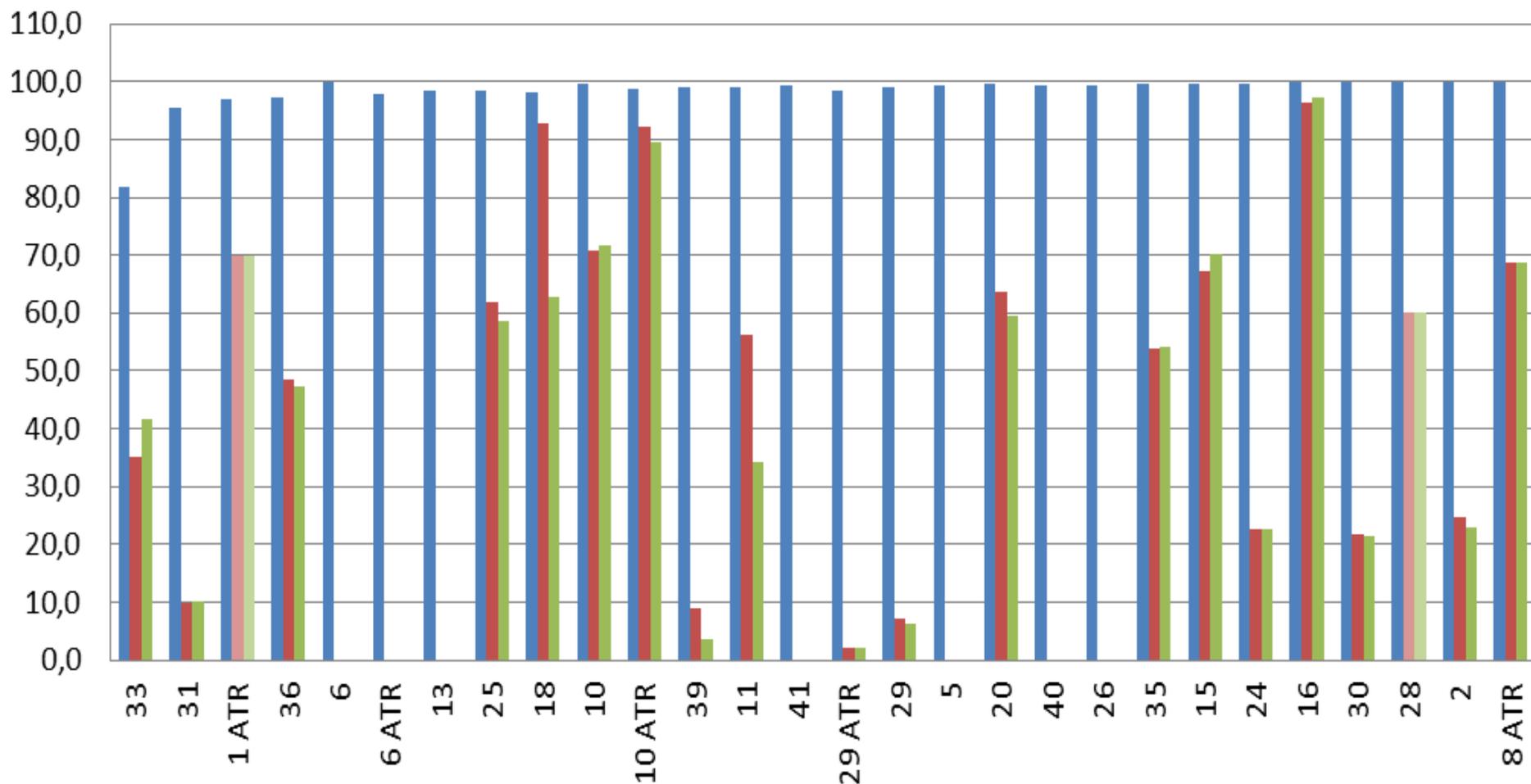
# Анализ совпадения спектров в числовом выражении



Соответствие спектра ТО 1 спектру ФСО ГФУ эналаприла малеата, в процентах



# Анализ совпадения спектров в числовом выражении



Соответствие спектров ТО 1 (■), ТО 2 (■) и ТО 3 (■) спектру ФСО ГФУ эналаприла малеата, в процентах.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## *Анализ совпадения спектров в числовом выражении*

Анализ данных совпадения спектров ТО 2 и ТО 3 (каптоприл) и ФСО ГФУ эналаприла малеата свидетельствует о неоднородности полученных участниками результатов.

Лаборатории под кодом 16, 18, сделав правильный вывод об отрицательном результате идентификации для ТО 2 и ТО 3, при сравнении со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата получили величины совпадения 97 % и 93 %, соответственно.

Лаборатория 10 также сообщила о высоком проценте совпадения спектров указанных веществ – 92 % при записи спектра с помощью приставки ATR и 72 % - в дисках с KBr.

Лаборатории 10 и 16 не участвовали в предыдущем 10 раунде, а лаборатория 18, получила совпадение (94 %).

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## *Анализ совпадения спектров в числовом выражении*

Лаборатории (8, 11, 15, 20, 25, 35) указали величину совпадения спектров эналаприла малеата и каптоприла - более 50 %.

Участники 2, 24, 29, 30, 31, 33, 36, 39 указали процент совпадения менее 50 %.

Пять лабораторий 5, 6, 26, 40, 41 не привели процент совпадения для данного случая, видимо, не обнаружив данного совпадения в обширной библиотеке спектров.

Две другие лаборатории (1, 28) вышли из этой ситуации, указав процент совпадения менее 70 % и менее 60%, соответственно, однако почему были использованы именно эти критерии?

Лаборатория под кодом 13 для ТО 2 и ТО 3 указала совпадение со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата - 0 %.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## *Анализ совпадения спектров в числовом выражении*

Участникам было направлено два идентичных ТО (ТО 2 и ТО 3), представляющих собой образцы одной серии каптоприла с целью оценить степень соответствия спектров данных ТО между собой.

Лаборатории 11, 18, 33 представили данные, в которых совпадение спектров ТО 2 и ТО 3 отличается более, чем на 5 %.

При этом у лабораторий 11 и 18 степень совпадения спектра ТО 2 со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата выше, чем у спектра ТО 3 (ТО 2 – 56 %, ТО 3 – 34 % и ТО 2 – 93 %, ТО 3 – 63 %, соответственно).

Учитывая последовательность операций при выполнении тестового задания, этот факт может свидетельствовать о неполном удалении предыдущего образца (эналаприла малеата) из пресс-форм при изготовлении дисков.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Метрологическая поверка и верификация прибора*

Данные о метрологической поверке прибора представили все участники тестирования.

Все участники, за исключением лаборатории под кодом 41, контролировали разделяющую способность прибора.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Высушивание галогенида для приготовления дисков*

Для приготовления дисков все участники тестирования использовали калия бромид.

Лаборатории под кодами 24 и 39 увеличили время высушивания калия бромида с одного часа до двух.

Лаборатории под кодом 10, 11, 13, 15, 18, 26, 29, 33 и 41 высушивали калия бромид при более низкой температуре, чем указана в общей статье ГФУ/Ph.Eur. «4.1.1 Реактивы», но более длительное время, однако информация о приемлемости такого изменения отсутствует.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Навеска калия бромида, используемая для формирования диска*

Все участники тестирования для приготовления дисков брали навеску калия бромида соответствующую фармакопейным требованиям (более 300 мг), в отличие от 10-го раунда ППТ, когда 6 лабораторий (19 % участников) брали навеску калия бромида не соответствующую фармакопейным требованиям

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Навеска тестового образца*

Все участники тестирования выполняли требования статьи ГФУ/Ph.Eur. 2.2.24 и использовали навески образца от 1 мг до 2 мг, за исключением лаборатории под кодом 35 (не участвовала в 10-м раунде), результаты которой получены не в соответствии с фармакопейными требованиями.

В 10-м раунде ППТ 4 лаборатории выполняли анализ не в соответствии с требованиями ГФУ/Ph.Eur

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Время растирания субстанции с галогенидом*

Время, затраченное участниками тестирования на растирание навески тестового образца с галогенидом, составило от 7 с до 10 мин.

Следует отметить, что прямых указаний о времени растирания образца в фармакопеях нет. Время растирания должно быть достаточным для получения гомогенной смеси, но с другой стороны, при слишком большой продолжительности растирания существует вероятность поглощения растираемой смесью влаги из воздуха, что может негативно отразиться на качестве диска, а, следовательно, и на качестве спектра. Прямой корреляции между временем растирания образца и пропусканием при  $2000 \text{ см}^{-1}$  не выявлено, однако время растирания, превышающее 5 мин, выглядит неоправданно большим для растирания образца.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Время прессования диска и использование вакуума при прессовании*

Время прессования диска по данным участников, представивших данную информацию (88 %), составило от 0,5 мин. до 15 мин.

11 участников (41 %) использовали вакуум при прессовании диска.

ГФУ/Ph.Eur. рекомендует использование вакуума для нестабильных на воздухе веществ. Эналаприла малеат не относится к таковым, поэтому использование вакуума не было требованием ГФУ/Ph.Eur.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Давление при создании диска*

Для создания диска гомогенизированную смесь испытуемой субстанции с галогенидом в общей статье 2.2.24 рекомендуется прессовать при давлении около 800 МПа.

В форме протокола необходимо было указать давление прессования диска в МПа.

Значения давления при прессовании диска, которые указали лаборатории под кодом 13, 22 и 34 не подпадают под определение «около» и составляют 8 МПа, 12.95 МПа и 48 МПа, соответственно.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Область регистрации спектра*

Лаборатории под кодами 1, 10, 16, 22, 24, 29 и 34 (26 % участников) не придерживались требований ГФУ/Ph.Eur. относительно области снятия спектра.

Данным лабораториям следует принять во внимание, что вследствие того, что спектр в области от 600 см<sup>-1</sup> до 400 см<sup>-1</sup> не является информативным, наличие данной области спектра может исказить результаты при оценке совпадения спектров.

Следует отметить, что в 10-м раунде ППТ при идентификации действующего вещества методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области 84 % участников регистрировали спектр в более широкой области, чем указано в ГФУ/Ph.Eur.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Пропускание при 2000 см-1*

Качество полученного диска и его пригодность к использованию оценивали по пропусканию при 2000 см-1, которое, в соответствии с требованиями статьи ГФУ/Ph.Eur. 2.2.24, должно составлять не менее 60 %.

У всех участников тестирования пропускание при 2000 см-1 составляло не менее 60 %, кроме лаборатории под кодом 35, которая указала, что пропускание составляет 60 %, а из приложенного спектра следует, что меньше 60 %, и участника под кодом 41, который не указал значения пропускания и представил спектры абсорбции, а не пропускания.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Предоставление ИК-спектров*

С целью получения более полной информации для оценки результатов тестирования, в ТЗ содержался запрос к участникам о предоставлении спектров, полученных в результате тестирования.

Лаборатория под кодом 28 спектры не предоставила.

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

## *Заполнение формы протокола*

Лаборатории под кодом 6 и 16 при оценке соответствия спектров ТО со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата указали величины в долях единицы, а не в процентах.

Следует отметить, что участники под кодами 2, 6, 10, 16, 24, 25, 26, 35 и 41 для значения соответствия спектров ТО со спектром ФСО ГФУ эналаприла малеата представили значения с 2-4 цифрами после запятой, которые не несут физического смысла

# Оценка качества результатов участников в соответствии с требованиями ГФУ и принятой лабораторной практики

*Таким образом, 56 % участников*

*(1, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 22, 24, 26, 29, 33, 34, 35, 41)*

*выполняли анализ не в соответствии с фармакопейными требованиями.*

# ВЫВОДЫ

1. В тестировании по показателю идентификация действующего вещества методом абсорбционной спектrophотометрии в инфракрасной области приняло участие 27 лабораторий.
2. Все участники сделали верные заключения о результатах идентификации ТО 1, ТО 2 и ТО 3 по сравнению их спектров со спектром ФСУ ГФУ аналора малаата и получили удовлетворительные результаты тестирования.

# ВЫВОДЫ

3. 56 % участников допустили несоответствия фармакопейным требованиям при выполнении тестового задания.
4. По результатам двух раундов ППТ рекомендованным пороговым значением совпадения спектров для надежной идентификации вещества по сравнению со спектром стандартного образца может быть 95 %.
5. Полученные результаты свидетельствуют о значительной вероятности получения ложноположительных результатов при проведении идентификации с использованием только ИК-спектрофотометрии. Данное испытание желательно подкреплять другим испытанием.