Валидация количественного определения капсул флуконазола методом жидкостной хроматографии

Гриздуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Комарова Ю.А.
 Филиал «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» ГП «Украинский фармацевтический институт качества», г. Харьков
Denisenko@phukr.kharkov.ua, denisenn@ukr.net

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) методики количественного определения лекарственных средств, включаемые в аналитическую нормативную документацию (АНД) на лекарственные средства (ЛС), должны быть валидированы.

В качестве объекта исследования для проверки корректности предложенной ранее схемы [1] мы выбрали капсулы флуконазола. Содержание флуконазола определяют в одинаковых условиях методом обратимо-фазовой жидкостной хроматографией в режиме градиента, по методу стандарта. Критерии приемлемости рассчитаны, исходя из требований к максимально допустимой неопределенности результатов анализа, т.е. $\Delta_{As} \leq B \cdot 0.32 = 1.6\%$, где B – допуски к содержанию $\pm 5\%$.

В ходе валидации, в соответствии с ГФУ, были исследованы такие характеристики: специфичность, робастность, линейность, прецизионность, правильность, внутрилабораторная прецизионность. В процессе валидации должны выполняться требования к пригодности хроматографической системы по АНД.

Специфичность хроматографической методики была доказана тем, что: на хроматограммах на месте пика флуконазола нет пиков плацебо и продуктов распада; степень разделения пика флуконазола с ближайшими пиками соответствует требованиям пригодности хроматографической системы; доказана спектральная чистота пика флуконазола.

При изучении робастности была доказана стойкость хроматографической системы, воспроизводимость результатов при использовании другой колонки и стабильность растворов в течение 24 ч. При этом разница между найденным значением введено/найденно не отличалась от 100 % более чем на $\Delta_R \leq \Delta_{As} \cdot \sqrt{2} = 2.3\%$.

Линейность, правильность и прецизионность доказана в пределах диапазона $\pm 20\%$ от номинального содержания на 9 модельных растворах:

характеристики	Параметры	Значения	Критерии
Линейность	a	-8,96	1) $\leq 15,19 $ если не выполняется, то 2) $\leq 12,80 $
	RSD ₀ /b	2,91	От 0 до 4,25
	r	0,992037	От 1 до 0,978338
Прецизионность	Δ_x	2,43	≤ 10
Правильность	$ X_{cp} - 100 $	1,19	$\leq 0,99$ или $\leq 3,16$

Внутрилабораторная прецизионность: разница между средними значениями результатов анализов, полученных в разные дни, не превышала $\Delta_R \leq \Delta_{As} \cdot \sqrt{2} = 2.3\%$.

1. А.И. Гриздуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Подпружников.
 //Фармаком. 2004. № 3. С.3.