

**ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК  
МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРМУАЗИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
КОНТРОЛЯ ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ**

**Материенко А.С., Грудько В.А.**

*Национальный фармацевтический университет,  
кафедра фармацевтической химии  
г. Харьков, Украина*

**Ключевые слова:** кармуазин, очистка оборудования, валидация.

**Резюме:** Доказано, что разработанная ранее методика определения остаточных количеств исследуемого красителя кармуазина на поверхностях промышленного оборудования по таким характеристикам как линейность, диапазон применения, предел обнаружения и предел количественного определения является валидной, соответствует требованиям Государственной Фармакопеи Украины и может применяться для контроля полноты очистки промышленного оборудования после использования в производстве красителя кармуазина.

**Resume:** Previously developed technique for determining residual quantities of the dye carmoisine on the surfaces of industrial equipment for such characteristics like linearity, range, limit of detection and limit of quantification is valid, meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and can be used to control the completeness industrial equipment cleaning after use in the production of dye carmoisine.

**Актуальность.** Согласно требованиям GMP технологическое оборудование, используемое при производстве лекарственных средств, должно быть надлежащим образом очищено для предотвращения загрязнения следующей партии продукции остаточными количествами предыдущего препарата. Процедура очистки включает в себя отбор образцов и испытания на допустимые остаточные количества активных фармацевтических ингредиентов или вспомогательных веществ, входивших в состав предыдущего препарата [1, 2]. В качестве методики контроля очистки оборудования от остаточных количеств синтетического азокрасителя кармуазина было предложено использовать метод экстрактивной фотометрии по реакции образования ионного ассоциата кармуазина с мирамистином с последующей экстракцией ионного ассоциата исследуемого красителя минимальным количеством экстрагента – смеси бутанола и хлороформа в соотношении 1:1 [3].

**Цель:** Изучить некоторые валидационные характеристики разработанной методики согласно требованиям GMP, а именно, линейность, предел определения и предел количественного определения.

**Задачи:** 1. Изучить линейность разработанной методики количественного определения остаточных количеств кармуазина на поверхности технологического оборудования;

2. Установить предел определения и предел количественного определения для разработанной ранее методики.

**Материал и методы.** В ходе проведения исследований были использованы: синтетический пищевой краситель кармуазин и лекарственная субстанция мирамистин. Аналитические исследования проводили на спектрофотометре Evolution 60S. Для работы использовали аналитические весы Axis и мерную посуду класса А.

**Результаты и их обсуждение.** Для количественного определения содержания остаточных количеств веществ можно использовать подходы и критерии, которые применяются при количественном определении примесей. Изучение линейной зависимости оптической плотности от концентрации проводили на 5 модельных смесях в диапазоне применения методики, как рекомендует ГФУ, для количественного определения примесей в готовых лекарственных средствах от 25% до 125% с шагом 25%.

Количественную оценку воспроизводимости результатов определений и адекватности линейной модели проводят по числовыми показателями линейной зависимости. Согласно требованиям ГФУ, были рассчитаны все необходимые показатели линейной зависимости (Таблица 1). Полученные значения свидетельствуют о том, что линейность методик подтверждается в избранных диапазонах концентраций и выполняются все требования относительно параметров линейной зависимости.

**Таблица 1.** Метрологические характеристики линейной зависимости методики  
 $Y_i = 0,9479x_i + 5,5446$

Величина	Значение	Критерии (максимально допустимая неопределенность результатов анализа 5%)	Вывод
$b$	0,9900	–	–
$S_b$	0,0084	–	–
$a$	1,5182	$\leq 2,1\%$	Соответствует
$S_a$	0,7002	–	–
$S_r$	1,1564	$\leq 2,6$	Соответствует
$r$	0,9995	$\geq 0,9976$	Соответствует

На Рис. 1. изображен график зависимости оптической плотности от концентрации кармуазина в нормализованных координатах.

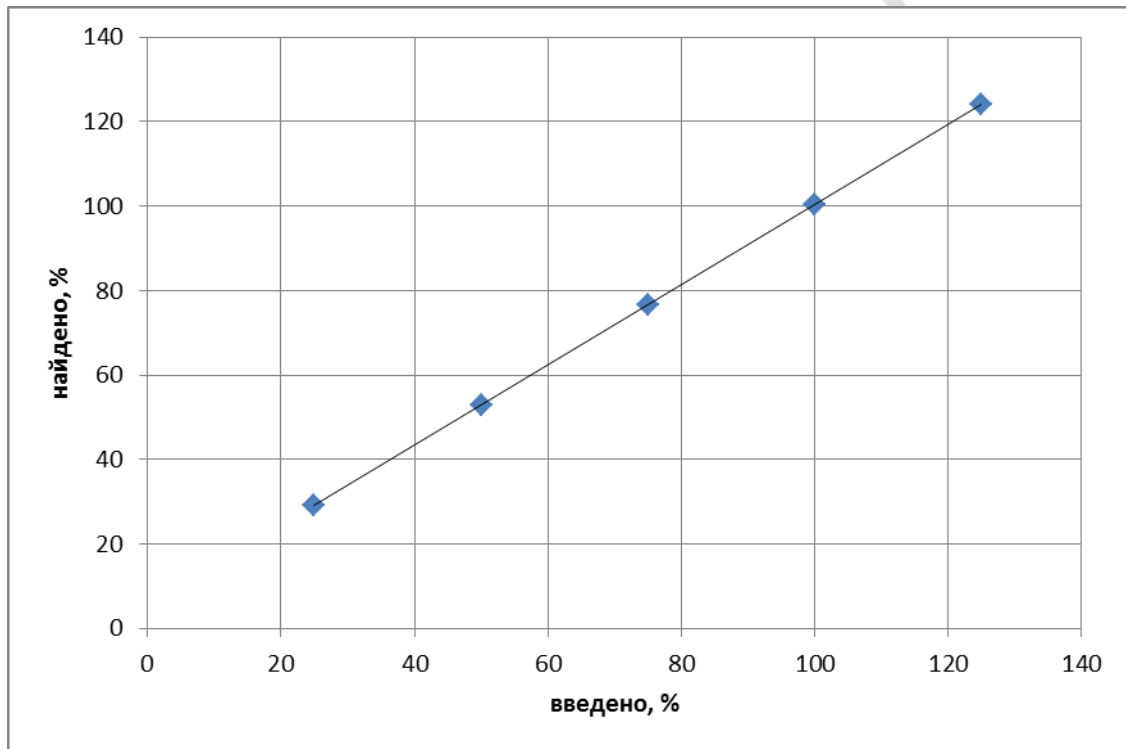


Рис. 1

Предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) могут быть рассчитаны из стандартного отклонения свободного члена линейной зависимости  $s_a$  и ее углового коэффициента  $b$ :

$$\text{ПО} = 3,3 \cdot s_a / b \approx 3,3 \cdot s_a$$

$$\text{ПКО} = 10 \cdot s_a / b \approx 10 \cdot s_a$$

Для разработанной методики были рассчитаны значения ПО и ПКО, которые составляют:

$$\text{ПО} = 3,3 \cdot \frac{0,7002}{0,9900} = 2,33\% \leq 32\%$$

$$\text{ПКО} = 10 \cdot \frac{0,7002}{0,9900} = 7,07\% \leq 32\%$$

**Выводы:** 1. Изучена линейность разработанной методики и установлено, что линейность методик подтверждается в избранных диапазонах концентраций.

3. Рассчитаны предел определения и предел количественного определения для разработанной ранее методики.

### Литература

1. PIC/S document PI006-2. Recommendations on Validation Master Plan, Installation und Operational Qualification. Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation; July 2004.
2. U. S. Food and Drug Administration. Guide to inspections validation of cleaning processes; July 1993.
3. Materiienko A. S. The study of properties an ion associate of food azo dye carmoisine with myramistin / A. S. Materiienko, V. O. Grudko, V. A. Georgiyants, V. A. Khanin // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol. 7, №. 6. – P. 237–244.