

Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО

Лекція

Фармацевтичний аналіз – основна складова системи контролю якості та стандартизації лікарських засобів

Фармацевтичний аналіз

- це науковий напрям, який вивчає хімічні характеристики та зміни біологічно активних речовин на всіх етапах виробництва лікарських засобів: від оцінки сировини до оцінки якості отриманої лікарської речовини, вивчення її стабільності, встановлення термінів придатності і стандартизації готової лікарської форми

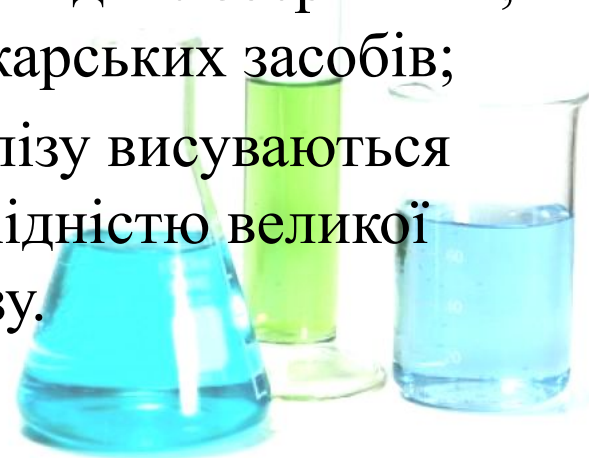


Форми контролю якості ліків:

- фармакопейний аналіз;
- постадійний контроль якості у процесі виробництва лікарських засобів;
- аналіз якості лікарських форм індивідуального виготовлення;
- експрес-аналіз в умовах аптеки;
- біофармацевтичний аналіз

Особливості фармацевтичного аналізу

- лікарські засоби мають різноманітну хімічну природу;
- аналізу підлягають як індивідуальні лікарські речовини, так і їх лікарські, які містять допоміжні компоненти;
- до складу ліків можуть входити декілька діючих речовин різної чи навпаки схожої будови;
- великий діапазон концентрацій аналізованих;
- малостійкість та руйнація препаратів під час зберігання; постійне збільшення асортименту лікарських засобів;
- до проведення фармацевтичного аналізу висуваються високі вимоги, що пов'язано із необхідністю великої відповідальності за результати аналізу.



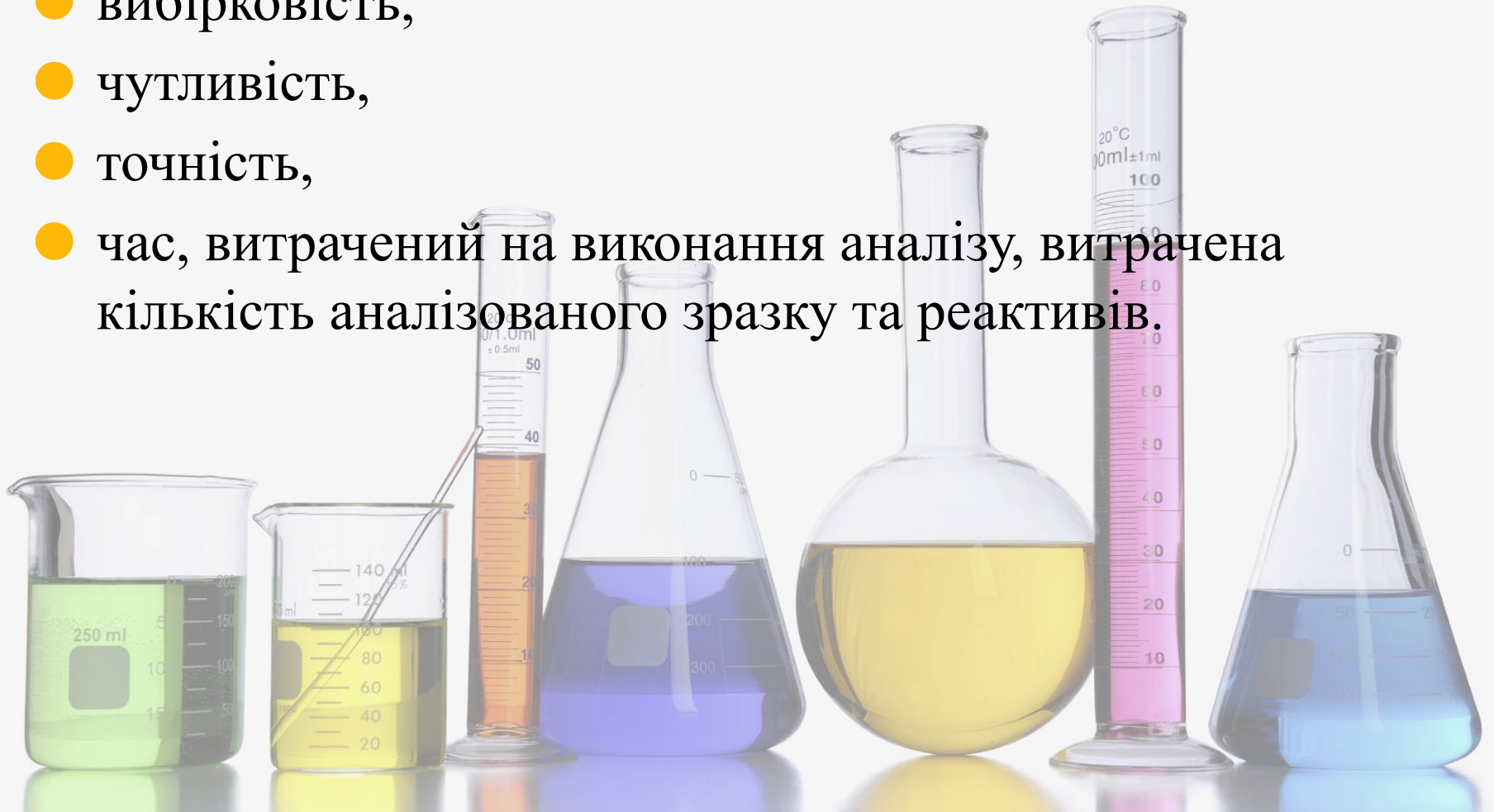
Вимоги

- специфічність,
- чутливість,
- точність,
- виконання в короткі терміни
- з використанням мінімальних кількостей лікарських препаратів і реактивів тощо.



Критерії фармацевтичного аналізу:

- вибірковість,
- чутливість,
- точність,
- час, витрачений на виконання аналізу, витрачена кількість аналізованого зразку та реактивів.



Вибірковість методу

- важлива при проведенні аналізу сумішей речовин,
- дає можливість отримувати істинні значення для кожного з компонентів,
- дозволяє визначати вміст основного компонента в присутності продуктів розкладання та домішок



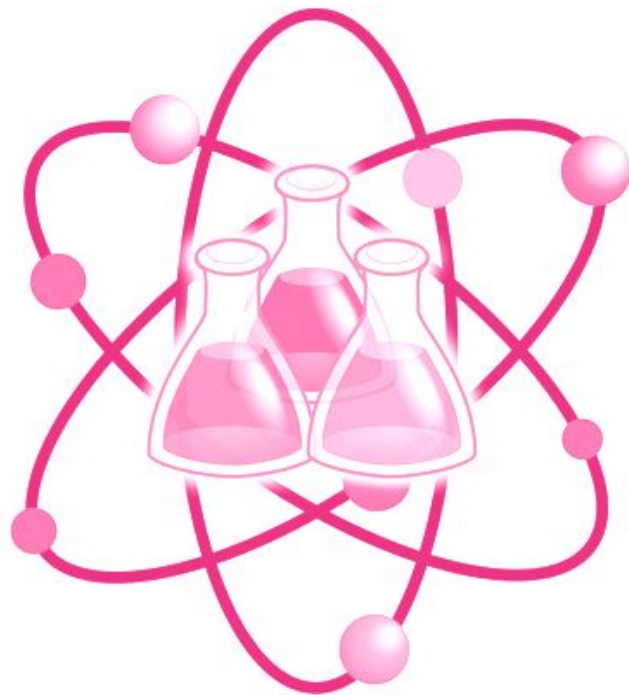
Точність та чутливість методу

- Залежать від об'єкту та мети дослідження
- При визначенні ступеня чистоти ліків використовують методики, що відрізняються високою чутливістю, дозволяють встановлювати мінімальний вміст домішок
- При кількісному визначенні обирають метод, що відрізняється вибірковістю та високою точністю
- При кількісному аналізі чутливість методу не є вирішальним фактором
- Мірою чутливості реакції є *межа виявлення*



Межа виявлення

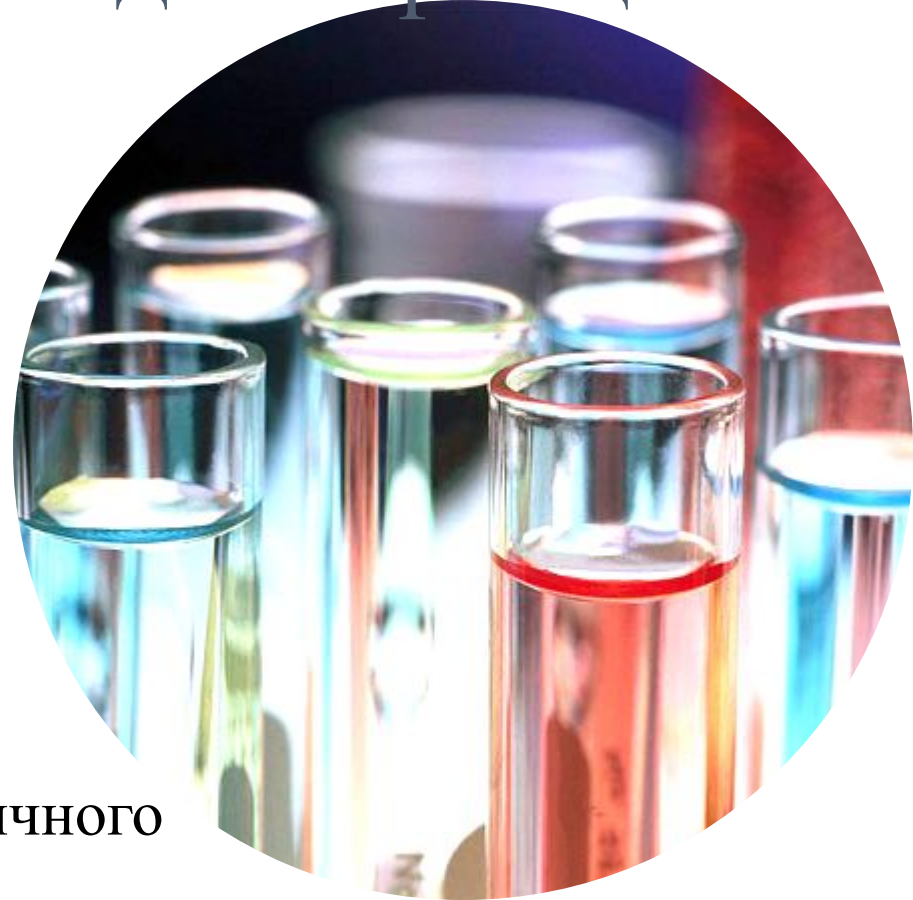
- характеризує найменший вміст, при якому за даною методикою можна виявити присутність компонента, що визначається, із заданою довірчою ймовірністю



На чутливість реакцій ідентифікації

впливають:

- об'єми розчинів реагуючих компонентів,
 - концентрації реактивів,
 - рН середовища,
 - температура,
 - тривалість дослідження.
-
- Із існуючих методів фармацевтичного аналізу високою чутливістю відрізняються фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів.



Точність аналізу

- Включає:

- Відтворюваність - статистично характеризує розсіювання результатів аналізу в порівнянні з середнім значенням
- Правильність відображає різницю між дійсним і знайденим вмістом речовини.

Правильність результатів визначень характеризують абсолютною помилкою та відносною помилкою (похибкою).



- Помилка (Похибка)

- Абсолютна

- - Різниця між отриманим результатом та істинним значенням

- Відносна

- - дорівнює відношенню абсолютної помилки до істинного значення величини, що визначається

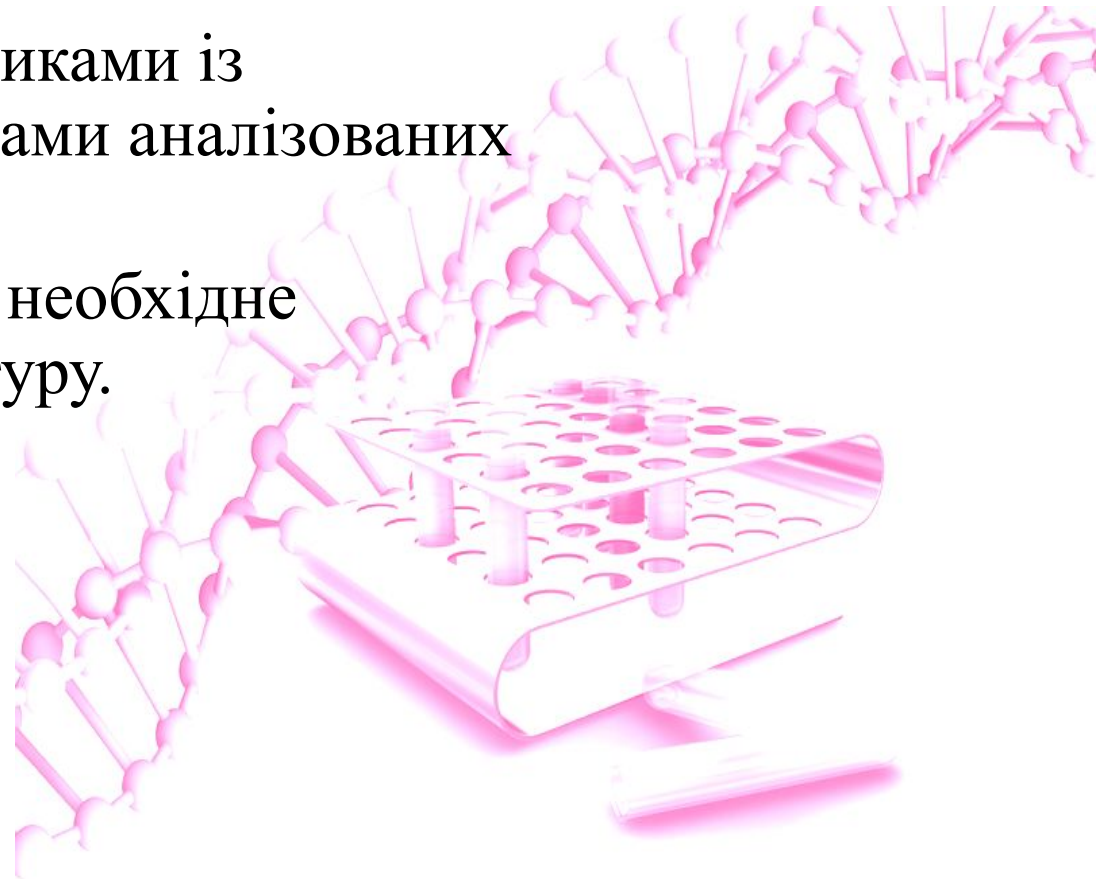


- Точність аналізу в кожного методу різна,
- Точність залежить від:
 - калібрування вимірювальних приладів,
 - точності відважування або відмірювання,
 - досвідченості аналітика і т.д.
- Точність результату аналізу не може бути вищою, ніж точність найменш точного вимірювання.

Економічність методу

● Бажано

- користуватися методиками із мінімальними витратами аналізованих ліків та реактивів,
- раціонально обирати необхідне обладнання та апаратуру.



Помилки

БЕРАУНТЕРІНИ

РЕКОНСТРУКЦІЯ



Фармакопейний аналіз

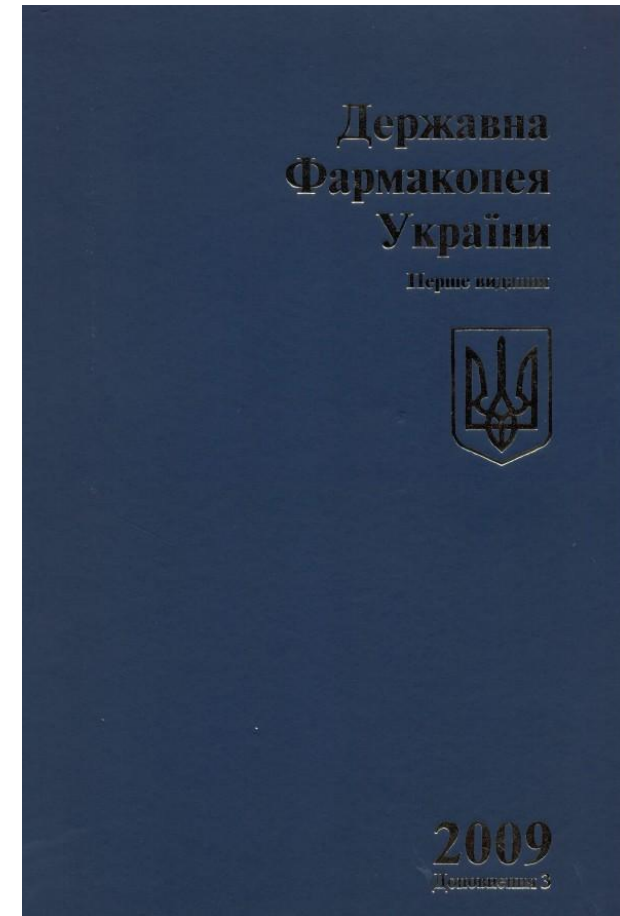
- Основним документом, що регламентує стандарти якості лікарських засобів, є Державна Фармакопея (національна).
- Указом Міністра охорони здоров'я України № 95 від 12 березня 2001 р. затверджене та введене в дію:
 - 1 жовтня 2001 р. перше видання Державної Фармакопеї України (ДФУ)
 - 1 квітня в 2004 р. введено в дію другий том ДФУ (Додаток 1)
 - 1 лютого 2008 р. – третій том (Додаток 2)
 - 1 січня 2010 р. – четвертий том (Додаток 3)
 - 1 травня 2011 р. – п'ятий том (Додаток 4)
- Основний напрямок подальшого розвитку цих розділів ДФУ – це актуалізація наявних статей
- З 2011 р. розпочато роботу з підготовки другого видання ДФУ.

ДФУ-2

- Загальний обсяг: більше 2000 сторінок (планується 3 томи)
- **Перший том ДФУ :**
 - загальні статті з методів контролю,
 - реактиви,
 - контейнери,
 - загальні тексти,
 - загальні статті на дозовані лікарські форми,
 - загальні монографії.
- **Другий том ДФУ** повністю присвячений монографіям на субстанції,
- **Третій том ДФУ** охоплює:
 - вакцини,
 - іммуносироватки,
 - шовний матеріал,
 - монографії на ЛРС, ГЛЗ, гомеопатію, лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек та дієтичні добавки
- Видання ДФУ 2 передбачається закінчити в 2014 р. У друку знаходяться всі 3 томи, які будуть видаватися по чергово

Державна Фармакопея України

- Це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів (ст. 2 Закону України “Про лікарські засоби”)
- Має законодавчий характер.
- Її вимоги є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, що виробляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби, незалежно від їх форм власності.
- ДФУ повністю гармонізована з Європейською Фармакопеєю.

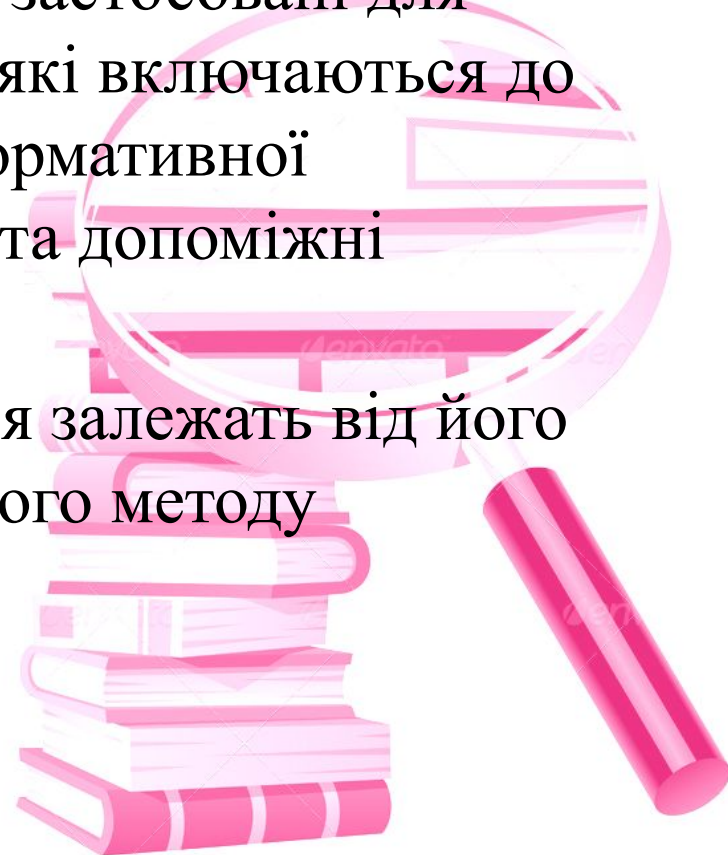


Відмінності ДФУ від ГФ ІХ

1. Повністю гармонізована з Європейською Фармакопеєю
2. Зміст більш систематизований, виділено розділи:
 - загальні зауваження,
 - методи аналізу,
 - матеріали та контейнери,
 - реактиви,
 - загальні тексти,
 - монографії (на субстанції),
 - загальні статті на лікарські форми та субстанції
3. В розділ «методи аналізу» вперше введена загальна стаття «Валідація аналітичних методик і випробувань».

Валідація методів контролю якості лікарських засобів

- Стаття ДФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань» описує процедури, застосовані для валідації методик і випробувань, які включаються до монографій ДФУ і аналітичної нормативної документації на лікарські засоби та допоміжні речовини (окремі статті).
- Вимоги до валідації випробування залежать від його типу і застосовуваного аналітичного методу



Валідація аналітичної методики

- Це експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених завдань
- Характеристики аналітичних методик (випробувань), які підлягають валідації називаються **«валідаційні характеристики»**.



Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації:

- *Випробування на ідентифікацію* призначені для підтвердження наявності аналізованої речовини у зразку.
 - Звичайно це досягається шляхом порівняння якихось властивостей (наприклад, спектральних характеристик, хроматографічної поведінки, хімічної реакційної здатності і т.д.) випробовувного і стандартного зразка.
- *Випробування, призначені для контролю домішок*, можуть бути як кількісними, так і граничними.
 - Призначення обох випробувань - характеризувати чистоту зразка.
 - Для валідації кількісних і граничних випробувань необхідні різні валідаційні характеристики.
- *Кількісне визначення* призначене для визначення аналізованої речовини у зразку.
 - Така сама валідаційна процедура може бути застосована до методики кількісного визначення, пов'язаної з іншим випробуванням (наприклад, у випробуванні «Розчинення»).

Типові валідаційні характеристики:

- правильність,
 - точність,
 - збіжність,
 - внутрішньолабораторна точність,
 - специфічність,
 - межа виявлення,
 - межа кількісного визначення,
 - лінійність,
 - діапазон застосування.
- Як правило, на стадії розробки методики вивчається також валідаційна характеристика робасність



Повторне проведення валідації потрібне у випадку:

- зміна у синтезі лікарської субстанції;
- зміна у складі готового лікарського засобу;
- зміни в аналітичній методиці

- Об'єм проведення повторної валідації визначається специфікою змін. Повторна валідація може бути потрібною і в інших випадках.

	Типи аналітичних методик			
Характеристики	Ідентифікація	Випробування на домішки		Кількісне визначення розчинення, визначення лише вмісту, активності
		Кількісні	Гранічні	
Правильність	-	+	-	+
Точність:				
Збіжність		+	-	+
Внутрішньолабораторна точність		++	-	++
Специфічність**	+	+	+	+
Межа виявлення	-	***	+	-

Аналітична методика

- Це спосіб проведення аналізу, тобто детальний виклад усіх операцій, необхідних для виконання випробування
- Включає:
 - опис підготовки
 - випробовуваних зразків,
 - стандартів,
 - реактивів;
 - опис використовуваного обладнання із зазначенням параметрів;
 - умови одержання калібрувальних кривих;
 - використання розрахункових формул і т.д.

Специфічність

- **Здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину у присутності інших компонентів, які можуть бути присутніми у зразку**
- Недолік специфічності випробування може бути компенсований іншим (іншими) додатковим випробуванням
- Специфічність для різних типів випробувань означає:
 - *Ідентифікація* - доказ того, що ідентифіковано саме аналізовану речовину.
 - *Випробування на домішки* - доказ того, що кожне випробування на домішки дозволяє однозначно характеризувати вміст домішок у зразку (наприклад, випробування «Супровідні домішки», «Важкі метали», «Вміст залишкових кількостей органічних розчинників» та ін.).
 - *Кількісне визначення* (вміст або активність) - доказ того, що методика дозволяє точно і правильно встановити вміст або активність саме аналізованої речовини у зразку.

Правильність

- Характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за даною методикою.



Точність

- **Виражає ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того самого однорідного зразка.**
- **Може розглядатися на трьох рівнях:**
 - збіжність,
 - внутрішньолабораторна точність
 - відтворюваність.
- **Точність необхідно вивчати на вірогідно однорідних зразках.**
- **Точність аналітичної методики звичайно характеризують відхиленням, стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань.**

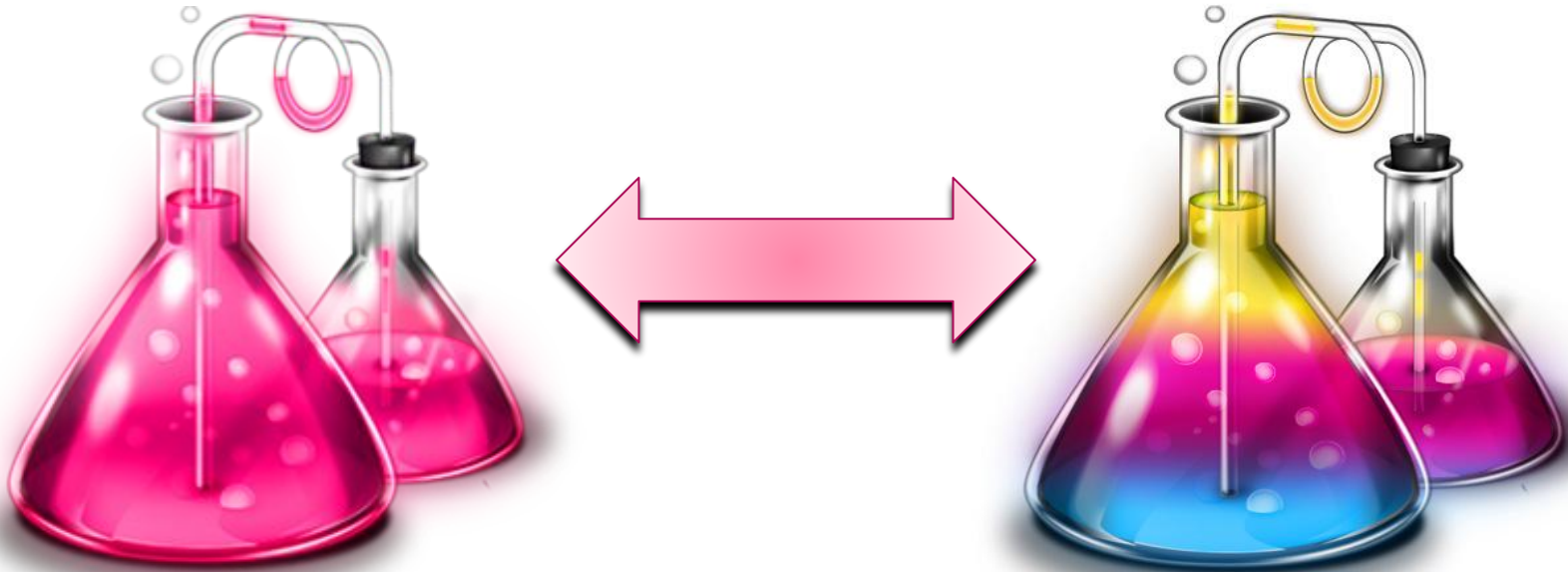
Збіжність

- Характеризує точність методики при її виконанні в одних і тих самих умовах (зокрема, одним і тим самим аналітиком або групою аналітиків) протягом невеликого проміжку часу.



Внутрішньолабораторна точність

- характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання і т.п. зміни.



Відтворюваність

- характеризує точність у міжлабораторному експерименті.



Межа виявлення

- Мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена (при цьому не обов'язково має бути визначене точне значення).

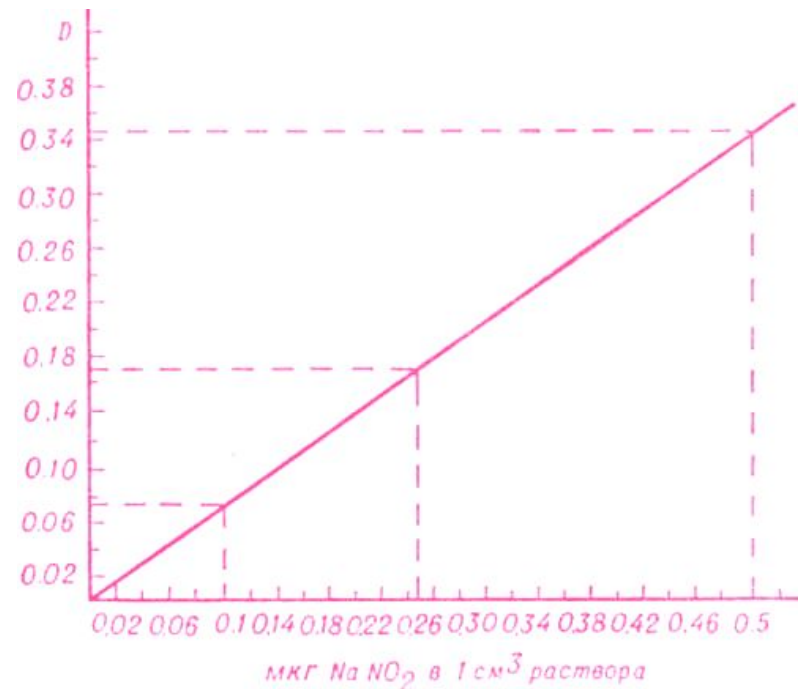


Межа кількісного визначення

- Мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути кількісно визначена з потрібною правильністю і точністю.
- Є валідаційною характеристикою методик кількісного визначення малих концентрацій речовин у зразку і розглядається в основному при визначенні домішок і/або продуктів розкладу.

Лінійність

- Здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку



Діапазон застосування

- Інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини у зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має потрібну точність, правильність і лінійність.

Робасність

- Здатність аналітичної методики не зазнавати впливу малих задованих (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики.
- Є показником надійності методики при її використанні у зазначених умовах.



Дякую за увагу!

