



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки: 18.04.01 Химическая технология
Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРАНТА

Тема работы
Валидация методик контроля качества аптечных препаратов

УДК 005.6:615.1

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Лазебнюк Полина Игоревна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ, ИШПР	Липских О.И.	К.Х.Н.		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ, ИШПР	Пикула Н.П.	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП	Креницына З.В.	К.Т.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД, ШБИП	Сечин А.А.	К.Т.Н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП/ОПОП, должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ, ИШПР	Короткова Е.И.	Д.Х.Н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП/ОПОП
 «Анализ и контроль в химических и фармацевтических производствах»

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способен организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок
ОПК(У)-2	Способен использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ОПК(У)-3	Способен разрабатывать нормы выработки, технологические нормативы на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, контролировать параметры технологического процесса, выбирать оборудование и технологическую оснастку
ОПК(У)-4	Способен находить оптимальные решения при создании продукции с учетом требований качества, надежности и стоимости, а также сроков исполнения, безопасности жизнедеятельности и экологической чистоты
ОПК(У)-5	Способен осуществлять экспериментальные исследования и испытания по заданной методике, проводить наблюдения и измерения с учетом требований техники безопасности, обрабатывать и интерпретировать экспериментальные данные
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способен проводить технологический процесс производства лекарственных средств в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способен использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-3	Способен использовать нормативные документы по качеству, стандартизации и оценке соответствия продукции фармацевтических производств, элементы экономического анализа в практической деятельности
ПК(У)-4	Способен анализировать научно-техническую информацию, планировать и проводить эксперименты, оформлять результаты исследований и разработок



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки: 18.04.01 Химическая технология
Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП/ОПОП
_____ Короткова Е.И.
(Подпись) (Дата) (ФИО)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Выпускной квалификационной работы магистра
--

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ13	Лазебнюк Полине Игоревне

Тема работы:

Валидация методик контроля качества аптечных препаратов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 30-93/с от 30.01.2023

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к функционированию (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.)</i></p>	<p>Объект исследования: фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты</p> <p>Предмет исследования: - проведение валидации методик определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты</p>
--	--

<p>Перечень разделов пояснительной записки подлежащих исследованию, проектированию и разработке <i>(аналитический обзор литературных источников с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе)</i></p>	<p>Обзор и анализ литературы по теме исследования, с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, постановка эксперимента для валидации, написание отчета по валидации, обсуждение результатов выполненной работы, расчет экономической составляющей, оценка безопасности, ресурсоэффективности, ресурсосбережения исследования, заключение по работе.</p>
<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Графическое представление полученных результатов</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>к.т.н., доцент ОСГН ШБИП Криницына Зоя Васильевна</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>к.т.н., доцент ООД, ШБИП Сечин Андрей Александрович</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на иностранном языке:</p>	
<p>Литературный обзор</p>	

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	
--	--

Задание выдал руководитель / консультант:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
<p>Доцент ОХИ, ИШПР</p>	<p>Липских Ольга Ивановна</p>	<p>К.Х.Н.</p>		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
<p>Доцент ОХИ, ИШПР</p>	<p>Пикула Нина Павловна</p>	<p>К.Х.Н.</p>		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
<p>2ДМ13</p>	<p>Лазебнюк Полина Игоревна</p>		



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки: 18.04.01 Химическая технология
Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии
Период выполнения 2022/2023 учебный год

Форма представления работы:

Выпускная квалификационная работа магистра (ВКР бакалавра/ ВКР специалиста/ ВКР магистра)
--

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы**

Обучающегося:

Группа	ФИО
2ДМ13	Лазебнюк Полины Игоревны

Тема работы:

Валидация методик контроля качества аптечных препаратов

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:

--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
26.01.2023	<i>Литературный обзор</i>	20
20.03.2023	<i>Экспериментальная часть</i>	30
29.04.2023	<i>Результаты</i>	30
13.05.2023	<i>Разработка раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»</i>	10
20.05.2023	<i>Разработка раздела «Социальная ответственность»</i>	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ, ИШПР	Липских Ольга Ивановна	К.Х.Н.		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ, ИШПР	Пикула Нина Павловна	К.Х.Н.		

СОГЛАСОВАНО:**Руководитель ООП/ОПОП**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ, ИШПР	Короткова Елена Ивановна	Д.Х.Н.		

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Лазебнюк Полина Игоревна		

**ЗАДАНИЕ К РАЗДЕЛУ
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ
И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Обучающемуся:

Группа	ФИО
2ДМ13	Лазебнюк Полине Игоревне

Школа	ИШПР	Отделение школы (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/ООП/О ПОП	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	<i>Бюджет проекта – не более 461 000 руб., в т.ч. затраты по оплате труда – не более 390 000 руб</i>
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	<i>Значение показателя интегральной эффективности – не менее 4,5 из 5</i>
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	<i>В соответствии с налоговым кодексом Российской Федерации отчисления во внебюджетные фонды – 30 %; Районный коэффициент – 1,3.</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Анализ потенциальных потребителей, анализ конкурентных технических решений, оценка готовности проекта к коммерциализации.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Определение основных этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование (смета затрат).
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Оценка эффективности проекта

Перечень графического материала:

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Диаграмма Исикавы
3. Иерархическая структура работ проекта
4. Диаграмма Ганта
5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

Дата выдачи задания к разделу в соответствии с календарным учебным графиком	
--	--

Задание выдал консультант по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Лазебнюк Полина Игоревна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа		ФИО	
2ДМ13		Лазебнюк Полине Игоревне	
Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Валидация методик контроля качества аптечных препаратов	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p><i>Объект исследования:</i> фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты.</p> <p><i>Область применения:</i> химико-фармацевтическая промышленность.</p> <p><i>Рабочая зона:</i> лаборатория отдела контроля качества УМП «Томскфармация».</p> <p><i>Размеры помещения:</i> 7×8</p> <p><i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> высокоэффективный жидкостной хроматограф Милихром А-02, подключенный к персональному компьютеру; спектрофотометр Agilent Cary 60 UV-Vis, подключенный к персональному компьютеру.</p> <p><i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> пробоподготовка и анализ фармацевтической субстанции и таблеток, интерпретация полученных результатов.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при эксплуатации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> – Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 19.12.2022). – Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда». – Федеральный закон №184-ФЗ от 27 декабря 2002 года «О техническом регулировании» (с изменениями на 28 ноября 2018 года). – ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
<p>2. Производственная безопасность при эксплуатации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов – Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора 	<p><i>Вредные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего; - отсутствие или недостатка необходимого искусственного освещения; - повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума; - статические перегрузки; <p><i>Опасные факторы:</i></p>

	<p>- вещества, обладающие острой токсичностью по воздействию на организм;</p> <p>- производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий;</p> <p><i>Средства защиты коллективные:</i> кондиционирование воздуха; отопление; дополнительные источники света; звукопоглощающие устройства; изолирующие устройства и покрытия; предохранительные устройства; знаки безопасности.</p> <p><i>Средства защиты индивидуальные:</i> халаты; перчатки; очки защитные.</p> <p>Расчет будет производиться по системе искусственного освещения.</p>
3. Экологическая безопасность при эксплуатации	<p>Воздействие на литосферу, гидросферу и атмосферу: жидкие химические отходы</p> <p><i>Возможные ЧС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - природного характера (разрушение зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган). - техногенного характера (пожар, взрыв, выброс химически опасных веществ) <p><i>Наиболее типичная ЧС:</i> возникновение пожара, химическая авария</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при эксплуатации	
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД, ШБИП	Сечин Андрей Александрович	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Лазебнюк Полина Игоревна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 119 страниц, 10 рисунков, 38 таблиц, 43 источника, 3 приложения.

Ключевые слова: салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, хроматография, спектрофотометрия, методика определения, валидация, специфичность, линейность, предел обнаружения, правильность, повторяемость, прецизионность.

Объектом исследования являются фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты.

Цель работы – проведение валидации методик определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты.

В ходе исследования проводилось определение валидационных характеристик методик определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты.

В результате исследования были валидированы методики определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты и определены следующие валидационные характеристики: специфичность, линейность, предел обнаружения, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность.

Область применения: контрольно – аналитическая лаборатория УМП «Томскфармация».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ПО – предел обнаружения

СКО – среднее квадратическое отклонение

СК – салициловая кислота

АСК – ацетилсалициловая кислота

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	15
1. Литературный обзор	17
1.1 Аналитические методики, подлежащие валидации	18
1.2 Алгоритм проведения валидации аналитических методик	19
1.3 Ацетилсалициловая кислота.....	21
1.4 Салициловая кислота	21
1.5 История открытия и синтез ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты.....	22
1.6 Фармакология и токсическое действие ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты.....	24
1.7 Методы определения салициловой кислоты	26
1.7.1 Основы метода ВЭЖХ	27
1.7.2 Основы метода спектрофотометрии	28
2. Экспериментальная часть	29
2.1 Объект исследования	29
2.2 Оборудование и материалы	29
2.3 Приготовление растворов	30
2.4 Методика эксперимента.....	32
3. Валидация аналитической методики	33
3.1 Валидация методики определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	33
3.1.1. Проверка пригодности хроматографической системы	33
3.1.2 Оценка специфичности аналитической методики	35
3.1.3 Линейность методики	36
3.1.4 Предел обнаружения методики.....	38
3.1.5 Оценка повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности.....	39
3.2 Валидация методики определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии	50
3.2.1 Линейность методики	51
3.2.2 Предел обнаружения	52

3.2.3 Оценка повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности.....	53
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	61
4.1 Предпроектный анализ	62
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	62
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений.....	62
4.1.3 Диаграмма Исикавы	64
4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	65
4.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	67
4.2 Цели и результаты проекта	67
4.3 Иерархическая структура работ проекта	68
4.4 План проекта	69
4.5 Бюджет научного исследования.....	70
4.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной эффективности исследования	74
5 Социальная ответственность	77
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности ...	78
5.1.1 Характерные для проектируемой рабочей зоны правовые нормы трудового законодательства	78
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	78
5.2 Профессиональная социальная безопасность.....	79
5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследований.	79
5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.	80
5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов	81
5.3 Экологическая безопасность	87
5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	87
5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду	88
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	88
5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.....	88

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований	88
5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАУРЫ	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А	98
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ В	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

В современном мире с каждым годом возрастают требования к безопасности и качеству лекарственных средств. В настоящее время помимо многосерийного производства лекарственных препаратов, в мире существует направление развития производственных аптечных организаций, которые изготавливают лекарственный препарат по рецепту врача.

С 1 сентября 2023 года в Российской Федерации планируется возобновление практики изготовления лекарственных препаратов из фармацевтических субстанций по индивидуальным рецептам врачей в производственных аптеках. Соответствующий закон был подписан президентом Российской Федерации. Данный шаг позволит производить лекарственные препараты в индивидуальных дозировках, которые выписываются врачом для конкретного пациента. Особенно это актуально в отношении педиатрии, что объясняется принятием новых критериев живорождения, увеличением рождения детей с низкой, в некоторых случаях экстремально низкой массой тела, в таком случае необходимо применение лекарственных средств в сверхмалых дозировках. Индивидуального подхода к производству лекарственных препаратов также требуют пациенты с редкими (орфанными) заболеваниями, к ним относятся заболевания с распространенностью менее 10 человек на 100 000 населения, с непереносимостью каких-либо вспомогательных компонентов, входящих в состав лекарственных препаратов или с нетипичным протеканием заболевания [1].

При производстве лекарственных средств аптечная организация должна организовать контроль качества выпускаемых лекарственных средств так, чтобы они соответствовали своему назначению и были безопасными для применения потребителями.

В системе обеспечения качества лекарственных препаратов важную роль играет аналитический контроль сырья, промежуточных и конечных продуктов.

Для обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, в первую очередь необходимо продемонстрировать возможность выбранной аналитической методики соответствовать своему назначению, то есть гарантировать точные и достоверные результаты анализа. В связи с этим, перед реализацией аналитическая методика должна пройти процедуру валидации.

Таким образом целью магистерской диссертации является проведение валидации методик определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты.

Для достижения данной цели были определены следующие задачи исследования:

1. Оценивание основных валидационных характеристик по РМГ 61-2010 и ОФС.1.1.0012.15:

- специфичность;
- линейность;
- предел обнаружения;
- показатель правильности;
- показатель повторяемости;
- показатель внутрилабораторной прецизионности.

2. Составление отчета по валидации.

Практическая значимость.

Валидированные методики определения родственной примеси в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты могут использоваться в производственной аптечной организации «Томскфармация», результаты анализа, полученные при использовании валидированных методик, могут выдаваться в протоколе испытаний на анализируемый объект.

1. Литературный обзор

В настоящее время к производству лекарственных средств предъявляются требования о необходимости использования валидированных аналитических методик. Каждый фармацевтический продукт, выпускаемый на рынок, должен отличаться высочайшим качеством и, прежде всего, безопасностью применения.

Производители лекарственных препаратов обязаны валидировать аналитические методы, чтобы гарантировать надежность полученных результатов. Подробная информация указана в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH Q2A-B) в виде 8 параметров валидации [2].

Определение валидации представлено в стандартах серии ISO 9000: «Валидация - это подтверждение посредством представления объективных доказательств того, что требования, предназначенные для конкретного предполагаемого использования или применения, выполнены» [2].

Валидация аналитической методики является неотъемлемой частью системы обеспечения качества в производстве фармацевтической продукции, она может проводиться как при внедрении совершенно новой методики, так и при изменении условий уже имеющихся методик при анализе лекарственных средств. Валидация сама по себе не улучшает качество производимой фармацевтической продукции, но ее проведение гарантирует, что методика дает точные и достоверные результаты или же наоборот укажет на необходимость совершенствования процессов для обеспечения качества фармацевтической продукции, что обеспечит безопасность ее применения пациентами.

Валидация аналитической методики является одним из этапов, который предшествует валидации процессов фармацевтического производства. Можно прийти к выводу, что практическая ценность валидации состоит в том, что при

использовании методики, которая прошла процедуру валидации значительно снижается вероятность ошибок, тем самым повышается качество продукции.

Целью валидации является снижение рисков принятия ошибочных управленческих решений по результатам анализа, которые могут быть приняты из-за недостоверности анализа. Например, в случае недостоверных результатов продукция может быть небезопасной, соответственно, ошибочным управленческим решением будет выпуск на рынок некачественной (небезопасной) фармацевтической продукции, либо же напротив возможен риск забраковать качественную продукцию, что ведет к нерациональному использованию ресурсов производства [3].

Стоит отметить, что валидации также могут подвергаться, также фармакопейные методики.

Если анализ проводится в соответствии с текстом фармакопейной статьи, тогда валидация не проводится, поскольку она уже была проведена при разработке данной методики. Однако в случае изменения каких-либо параметров проведения анализа, например, изменения в составе лекарственного средства, изменения или дополнения самой аналитической методики, необходимо подтверждение пригодности методики анализа для ее применения и решения поставленных задач, то есть для получения гарантированно точных и достоверных результатов анализа фармацевтической продукции [4].

1.1 Аналитические методики, подлежащие валидации

Согласно требованиям законодательства все аналитические методики, которые используются для контроля качества лекарственных средств необходимо валидировать. Существуют наиболее распространенные типы аналитических методик, в отношении которых проводится валидация, например, испытания на подлинность, то есть подтверждение идентичности анализируемого вещества на основе требований нормативных документов.

Они проводятся с помощью химических, физических или физико - химических методов анализа, которые могут позволить идентифицировать ионы и функциональные группы, входящие в структуру анализируемого лекарственного средства. Зачастую данный тип методики заключается в сравнении свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической активности) испытуемого и стандартного образцов [5].

Следующими типами методик, которые подвергаются валидации являются испытания для определения количественного содержания примесей и испытания для определения предельного содержания примесей.

Данные типы методик направлены на определение показателей чистоты пробы. Стоит отметить, что требования к проведению валидации методик определения количественного содержания примесей отличаются от требований, предъявляемых к проведению валидации методик определения предельного содержания примесей.

Четвертым типом методик, подлежащих валидации, являются количественные испытания (содержание или активность) для определения действующего вещества или активной части молекулы в анализируемом образце.

Важно отметить, что назначение аналитических методик должно быть четко определено, поскольку это влияет на выбор валидационных характеристик, которые должны быть оценены в ходе валидации.

Также стоит отметить, что валидации подлежат аналитические методики для иных видов испытаний, таких как испытание на растворение или определение размера частиц фармацевтической субстанции. Для проведения валидации также существуют определенные требования [6].

1.2 Алгоритм проведения валидации аналитических методик

Проведение валидации аналитической методики, независимо от ее назначения, можно разделить на несколько этапов, таких как:

Первый этап или подготовительный, который заключается в тестировании методики и в случае выявления недостатков, возможности ее доработки. Он также необходим для планирования последовательности действий при валидации;

Второй этап - непосредственное проведение работ по валидации и оценка пригодности аналитической методики;

Третий этап включает работы по результатам валидационных тестов, оформление необходимой нормативной документации;

Четвертый этап или отслеживание изменений, требующих проведения ревалидации.

Универсального алгоритма для проведения валидации не существует, поскольку аналитик разрабатывает программу валидации для заданной аналитической методики в данных конкретных условиях, однако основными стадиями валидации являются:

1. Постановка аналитической задачи.
2. Выбор существующей аналитической методики или разработка новой аналитической методики.
3. Определение требований к валидационным характеристикам аналитической методики исходя из задачи, поставленной ранее, то есть назначения методики.
4. Проведение эксперимента, набор достаточного количества данных.
5. Расчет валидационных характеристик в соответствии с назначением аналитической методики.
6. Принятие решения о соответствии методики своему назначению, может ли методика давать точные и достоверные результаты.
7. Составление отчета по валидации.

1.3 Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (Рисунок 1) - лекарственное средство, оказывающее болеутоляющее и жаропонижающее действие, также являющееся наиболее часто используемым ненаркотическими анальгетическим средством.

Входит в состав безрецептурных лекарственных препаратов и применяется для лечения ряда состояний, таких как: лихорадка, боль различной локализации и заболевания, связанные с воспалением, в том числе ревматоидный артрит.

Ацетилсалициловая кислота представляет собой салициловый эфир уксусной кислоты. Это белые мелкие игольчатые кристаллы или лёгкий кристаллический порошок слабокислого вкуса, малорастворимый в воде при комнатной температуре, растворимый в горячей воде, легко растворимый в спирте, растворах едких и углекислых щелочей [7].

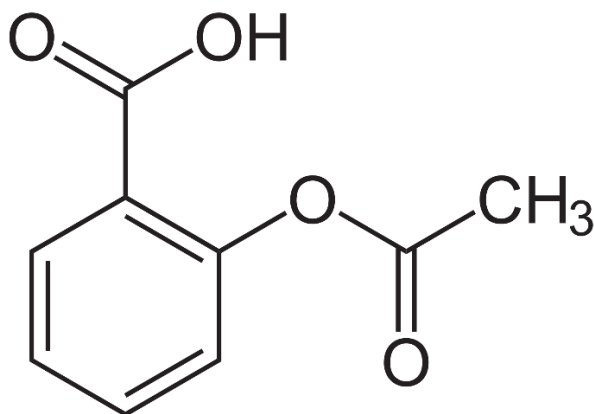


Рисунок 1 – Структурная формула ацетилсалициловой кислоты

1.4 Салициловая кислота

Салициловая кислота (Рисунок 2) представляет собой белое твердое вещество, впервые выделенное из коры ивы (-*Salix spp.*), от которой она и получила свое название. Она также встречается в виде свободной кислоты или ее эфиров во многих видах растений [3].

Салициловая кислота, также называемая гидроксibenзойной кислотой, представляет собой белое кристаллическое твердое вещество, горькое на вкус, хорошо растворимое в этаноле, диэтиловом эфире и других полярных органических растворителях, плохо растворима в воде. В основном используется для синтеза «Аспирина» и других фармацевтических препаратов [3].

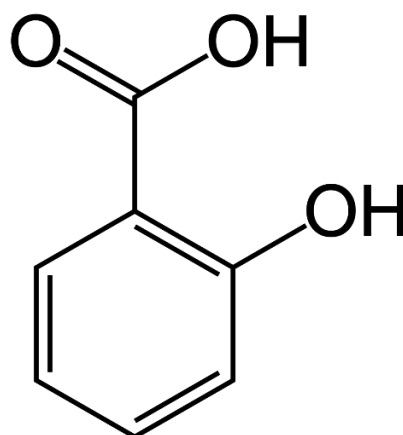


Рисунок 2 – Структурная формула салициловой кислоты

1.5 История открытия и синтез ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты

Экстракт коры ивы, названный салицином, по латинскому названию белой ивы (*Salix alba*), был выделен и назван немецким химиком Иоганном Андреасом Бюхнером в 1828 году. А спустя десять лет в 1838 году итальянский химик Раффаэле Пириа получил салициловую кислоту из салицилового альдегида. В 1860 году немецкие химики Герман Кольбе и Эдуард Лаутеман открыли синтез на основе фенола и углекислого газа [8].

Салициловая кислота была также выделена из травы лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*, ранее относившегося к *Spiraea ulmaria*) немецкими исследователями в 1839 году. Их экстракт вызывал проблемы с пищеварением, такие как раздражение желудка, кровотечение, диарея и даже смерть при употреблении в больших дозах [8].

В 1966 году в процессе биосинтеза исследователи из Kerr-McGee Oil Industries (ныне часть Andarko Petroleum) получили салициловую кислоту путем микробного разложения нафталина [8].

Ацетилсалициловая кислота впервые была получена Шарлем Герхардтом в 1853 году путем нейтрализации салициловой кислоты натрием (салицилат натрия) и ацетилхлоридом, однако в чистой и устойчивой форме ее смог получить Феликс Хоффман только в 1897 году [8].

Согласно законам тех годов, химические соединения не могли быть запатентованы, однако уникальный торговый знак зарегистрировать было возможно, поэтому было придумано название «Аспирин» («А» - от «ацетила», «spir» - от латинского названия травы лабазник (spirea), его основным компонентом является салициловая кислота, «in» - окончание слова, для обозначения лекарственного препарата). Клинические испытания лекарственного средства продолжались полтора года и 6 марта 1899 года Аспирин становится торговой маркой компании «Bayer». Лекарственные препараты с действующим веществом ацетилсалициловая кислота стали самыми популярными. С этого времени началось время недорогих, эффективных и относительно безвредных обезболивающих [9].

Изначально Аспирин выпускался в виде порошка, в дальнейшем же начался выпуск ацетилсалициловой кислоты в форме таблеток, что значительно облегчало прием больным лекарственного препарата и предотвращало риск передозировки и ее последствий. Спустя 11 лет, с 1915 года ацетилсалициловую кислоту стали отпускать без рецепта врача.

Стоит отметить, что жаропонижающий эффект лекарственного средства был обнаружен гораздо раньше, чем обезболивающий и противовоспалительный эффекты [10].

В настоящее время ацетилсалициловую кислоту в промышленности получают в ходе многостадийного синтеза из толуола, который в свою очередь является крупнотоннажным промышленным продуктом. В условиях лаборатории ацетилсалициловую кислоту получают взаимодействием

салициловой кислоты и уксусного ангидрида реакцией этерификации в присутствии серной кислоты.

1.6 Фармакология и токсическое действие ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты

Поскольку ацетилсалициловая кислота является производным салициловой кислоты, после ее приема внутрь ацетилсалициловая кислота частично превращается в салициловую кислоту. Дальше всасывание ацетилсалициловой и салициловой кислот из желудочно-кишечного тракта происходит относительно быстро. Пик концентрации кислоты в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после приема однократной дозы [11].

Период полураспада ацетилсалициловой кислоты составляет в среднем 20 мин. Выводится в виде метаболитов преимущественно через почки, что объясняется ее способностью растворяться в воде. Также проникает в синовиальную жидкость, грудное молоко (применение при грудном вскармливании противопоказано) и через гематоэнцефалический барьер.

Ацетилсалициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных средств. Противовоспалительное действие обусловлено тем, что она прямо и необратимо уменьшает активность фермента циклооксигеназы, угнетая образование биологических активных веществ (предшественников простагландинов и тромбоксана) из арахидоновой кислоты, которые являются медиаторами воспаления. Тем самым снижая увеличенное количество крови в сосудах, проницаемость мелких сосудов, а также ограничивая энергетическое обеспечение воспалительного процесса (угнетается продукция АТФ). Жаропонижающий и обезболивающий эффекты обусловлены влиянием на подкорковые центры терморегуляции и болевой чувствительности, а также опосредованно за счет периферического действия - снижения содержания простагландинов. Также доказано, что она обладает антиагрегантным действием, то есть уменьшает соединение тромбоцитов и эритроцитов, снижая их способность к склеиванию

и прилипанию (адгезии) друг к другу, а также к стенкам кровеносных сосудов [12].

Как ранее упоминалось ацетилсалициловая кислота является производным салициловой кислоты, поэтому основной ее метаболит в организме человека – салициловая кислота, которая образуется благодаря гидролизу ацетилсалициловой кислоты в печени и в крови, в дальнейшем она также подвергается метаболизму в печени.

Салициловая кислота обладает раздражающим действием, при приеме внутрь это действие направлено на слизистую желудка, что повышает риск язвообразования и кровотечений в верхнем желудочно-кишечном тракте, а также уменьшение образования простагландинов снижает защитное действие в слизистой желудочно-кишечного тракта (ульцерогенное действие). Салициловая кислота токсична, для человека предполагаемая LD_{50} составляет 1,75 г/кг, поэтому она рекомендована для наружного применения. Кроме того, возрастает риск острой или хронической интоксикации салицилатами. Самая низкая концентрация наблюдаемого неблагоприятного эффекта для такого состояния является > 150 мг/кг салицилата [13].

Первыми симптомами острого отравления являются тошнота, рвота, шум в ушах, нарушение зрения, сильная головная боль, позднее может появиться гиперактивность, которая быстро сменяется заторможенностью, лихорадка, дезориентация и судороги. В тяжелых случаях могут развиваться острое нарушение функции почек и дыхания, так называемый «Синдром салицилизма».

При хронической передозировке симптомы и клиническая картина становятся неспецифичными, например, легкая дезориентация, изменение психического статуса, повышение температуры тела, недостаток кислорода и снижение артериального давления [14].

1.7 Методы определения салициловой кислоты

Как упоминалось ранее салициловая кислота агрессивно воздействует на слизистую желудка вызывая риск язвообразования и кровотечений, а также при потреблении в более высоких дозах может привести к различным физиологическим расстройствам. Поэтому определение салициловой кислоты является очень важным аспектом при проведении контроля качества различных форм лекарственного препарата ацетилсалициловой кислоты.

В настоящее время описано несколько методик определения салициловой кислоты, которые включают колориметрию, титриметрию, УФ-спектрофотометрию, спектрофлуориметрию, газовую хроматографию, прямую потенциометрию и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

Например, авторами статьи [15] был разработан и апробирован вольтамперометрический метод определения салициловой кислоты в лекарственных препаратах и пищевых продуктах. Образец экстрагировали либо диэтиловым эфиром, либо смесью этанол-диэтиловый эфир, а затем повторно экстрагировали 0,015 М раствором гидрофосфата натрия. Пиковый ток измеряли с помощью стеклоуглеродного электрода при 0,85 В.

В работе [13] описан простой и быстрый спектрофотометрический метод определения салициловой кислоты отдельно или в лекарственных препаратах, основанный на комплексообразовании салициловой кислоты с ацетатом меди(II) с образованием стабильного желтовато-зеленого комплекса при рН 5,5–6. Желтовато-зеленые виды имеют максимум поглощения при 730 нм. Закон Бугера - Ламберта - Бера соблюдается в диапазоне концентраций 0,2–4,0 мг / мл салициловой кислоты, комплекс стабилен в течение 30 ч.

Согласно статье [16] известен также метод, позволяющий определять салициловую кислоту и ее соли, основанный на образовании комплексных соединений с солями Fe(III). Кроме того, этим методом можно определить свободную салициловую кислоту в лекарственных препаратах. Для перевода

пробы в раствор используют смесь этилового и метилового спиртов. Однако максимальная интенсивность и характер окраски зависят от pH среды. Таким способом можно определить не менее 0,03% примесей салициловой кислоты.

Однако, согласно Государственной Фармакопее IV издания методами определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты являются метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и метод спектрофотометрии.

1.7.1 Основы метода ВЭЖХ

ВЭЖХ на сегодняшний день является наиболее популярным методом анализа.

Данный метод основан на участии компонентов разделяемой смеси в сложной системе ван-дер-ваальсовых взаимодействий (преимущественно межмолекулярных) на границе раздела фаз. Метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой служит жидкость (элюент), движущаяся под давлением 200 и более атмосфер через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой (сорбентом) [17].

Ввиду сложности исследуемых объектов, ВЭЖХ включает предварительное разделение исходной сложной смеси на относительно простые. Полученные простые смеси анализируются (детектируются) затем обычными физико-химическими методами или специальными методами, созданными для хроматографии [18]. Таким образом быстрый массоперенос при высокой эффективности разделения позволяет использовать ВЭЖХ для разделения и определения веществ в молекулярном или ион-ном виде [19].

В настоящее время для анализа лекарственных препаратов используется вариант обращенно - фазовой хроматографии, т.е. используется более полярная подвижная фаза, например, смесь вода – метанол, вода – ацетонитрил или буферные растворы, кислоты, основания. И менее полярная неподвижная фаза, в качестве которой чаще всего используются гидрофобные вещества, привитые на силикагель.

1.7.2 Основы метода спектрофотометрии

Спектрофотометрические методы по праву являются одними из самых надежных и доступных методов в аналитических лабораториях.

Спектрофотометрия — это физико-химический метод, основанный на количественном анализе молекул в зависимости от того, сколько света поглощается окрашенными соединениями. Данный метод, учитывающий поглощение молекулами анализируемого вещества монохроматического излучения в широком диапазоне длин волн (видимый, ультрафиолетовый, инфракрасный), активно используются для анализа различных объектов [20].

Важными характеристиками спектрофотометров являются спектральная полоса пропускания (диапазон цветов, которые он может передать через испытуемый образец), процент пропускания образца, логарифмический диапазон поглощения образца и иногда процент измерения отражательной способности.

2. Экспериментальная часть

2.1 Объект исследования

Объектами исследования являются фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты, которые использовали в процессе валидации аналитической методики.

2.2 Оборудование и материалы

В таблицах 1 и 2 приведено оборудование, которое использовалось при проведении валидации аналитических методик.

Таблица 1 – Средства измерения

№ п/п	Наименование	Серийный номер
1	Высокоэффективный жидкостный хроматограф Милихром А-02 Фирма производитель ЗАО Институт хроматографии "ЭкоНова", г.Новосибирск	L25649451554
2	Спектрофотометр Agilent Technologies Cary 60-UV-Vis Фирма Фирма "Agilent Technologies Bayan Lepas Free", Малайзия	E659461545
3	Дозатор пипеточный с диапазоном дозирования от 100 до 1000 мкл; фирма-производитель Thermo SCIENTIFIC, Россия	BP 56985
4	Весы лабораторные электронные MB 210-A, фирма-производитель ЗАО «Сартогосм», Россия	3456987
5	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	T 0102
6	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	T 0225

Таблица 2 - Вспомогательное оборудование

№ п/п	Наименование	Серийный номер
1	Ультразвуковая ванна	188432000
2	«Аквадистилятор ДЭ-4»	A45611100

В таблицах 3-5 приведены реактивы, субстанция, таблетки и вспомогательные вещества, которые использовались при проведении валидации АМ.

Таблица 3 – Реактивы

№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация
1	Ацетонитрил; фирма-производитель ООО «Химмед Сибирь», г. Москва, Россия	ос. ч.
2	Ортофосфорная кислота; фирма-поставщик ООО «Химмедснаб», г. Томск, Россия	х.ч.
3	Спирт этиловый; фирма поставщик АО «Аминосиб», г. Ишим, Россия	х.ч.
4	Железоаммонийные квасцы, фирма—поставщик АО «Вектон», Россия	чда
№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация
5	Вода очищенная; фирма-производитель УМП «Томскфармация», г. Томск, Россия	Очищенная

Таблица 4 – Субстанция

№ п/п	Наименование	№ серии
1	Ацетилсалициловая кислота, субстанция	022069

Таблица 5 – Таблетки

№ п/п	Наименование	№ серии
1	Ацетилсалициловая кислота, таблетки	0465915

2.3 Приготовление растворов

Хроматографическое определение:

Испытуемый раствор: 0,1 г (точная навеска) субстанции поместили в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворили и довели до метки ацетонатрилом.

Раствор сравнения: 0,025 г стандартного образца салициловой кислоты поместили в мерную колбу 25 мл растворили в подвижной фазе и довели объем

до метки. 0,1 мл полученного раствора поместили в мерную колбу на 10 мл и довели объем до метки раствором подвижной фазы.

Раствор для проверки пригодности системы: 0,01 г стандартного образца салициловой кислоты растворили в 10 мл подвижной фазы. 0,25 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавили 0,05 мл испытуемого раствора и довели объем до метки раствором подвижной фазы.

Спектрофотометрическое определение:

Испытуемый раствор: Точную навеску порошка растертых таблеток, которая эквивалентна 0,004 г ацетилсалициловой кислоты, поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавили 10 мл спирта этилового, перемешали в течение 2 минут, далее прибавили 2 мл железоаммонийных квасцов 0,2% и довели объем до метки водой очищенной. Далее фильтровали, первые порции фильтрата отбросили.

Раствор стандартного образца салициловой кислоты: 0,06 г (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты поместили в мерную колбу 100 мл, растворили в 70 мл воды очищенной при нагревании, после охлаждения довели объем раствора до метки водой очищенной. 2,0 мл поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавили 10 мл спирта этилового, 2 мл железоаммонийных квасцов 0,2% и довели объем до метки водой очищенной.

Раствор сравнения:

В мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавили 10 мл спирта этилового, 2 мл железоаммонийных квасцов 0,2% и довели объем до метки водой очищенной.

2.4 Методика эксперимента

Хроматографическое определение:

Готовили: Испытуемый раствор. Раствор сравнения. Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Хроматографировали раствор для проверки пригодности хроматографической системы не менее 5 раз. Далее хроматографировали испытуемый раствор и раствор сравнения не менее 3 раз.

Таблица 6 - Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см с октадецилсилилсиликагелем (C18), 5 мкм
Подвижная фаза	H ₃ PO ₄ : C ₂ H ₃ N:H ₂ O 1:200:300
Скорость подачи элюента	1,0 мл/мин
Температура колонки	20 °С
Объем вводимой пробы	2 мкл
Время удерживания АСК	3,3 мин
Время удерживания СК	4,6 мин

Спектрофотометрическое определение:

Готовили: Испытуемый раствор. Раствор стандартного образца салициловой кислоты. Раствор сравнения. Проводили измерение оптической плотности раствора испытуемого раствора и раствора стандартного образца салициловой кислоты при максимуме поглощения 290 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм в пределах аналитической области методики.

Таблица 7 – Условия спектрофотометрического определения

Растворитель	H ₂ O: C ₂ H ₅ OH:NH ₄ Fe(SO ₄) ₂ ·12H ₂ O
Длина оптического пути	10 мм
Длина волны	от 220 до 350 нм
Длина волны максимума поглощения (λ) СК	296 нм

3. Валидация аналитической методики

В фармацевтической промышленности одним из наиболее важных элементов являются руководства по надлежащей производственной практике (GMP), которые являются частью Всеобщей системы управления качеством (TQM). Эти регламенты включают в себя документальное подтверждение того, что валидация проводилась в установленных диапазонах параметров и проходила надлежащим образом, что позволяет получать фармацевтические продукты, соответствующие предполагаемым требованиям [21].

3.1 Валидация методики определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

3.1.1. Проверка пригодности хроматографической системы

Непосредственно перед началом проведения валидации аналитической методики проводили проверку пригодности хроматографической системы по основным параметрам хроматографического пика салициловой кислоты. Целью данного теста является доказательство того, что разделяющая способность (разрешение) и площади пиков хроматографической системы адекватны для выполнения анализа [22].

Данную процедуру в дальнейшем проводили перед началом каждого аналитического цикла измерений. Поскольку если результаты получены без подтверждения пригодности хроматографической системы они не могли бы считаться достоверными.

Проверку проводили путем анализа раствора, предназначенного для проверки пригодности хроматографической системы. Далее проверяли соответствие результатов, полученных после анализа специального раствора, требованиям пригодности хроматографической системы. В качестве критериев пригодности хроматографической системы были выбраны наиболее важные параметры хроматографического пика, а именно время

удерживания, разрешение, эффективность разделения, фактор асимметрии, относительно стандартное отклонение площадей пика [23].

В качестве требований к вышеуказанным параметрам были использованы требования ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» и ФС.2.1.0006.15 Ацетилсалициловая кислота Государственной Фармакопеи РФ XIV издания.

Параметры хроматографического пика салициловой кислоты при анализе раствора для проверки пригодности хроматографической системы, а также требуемые значения представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Параметры хроматографического пика салициловой кислоты при анализе раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

№ анализа	Время удерживания, мин	Площадь пика, е.о.п.*мкл	Эффективность, ТТ	Разрешение	Фактор асимметрии
1	4,7	1,098	5164	6,58	1,22
2	4,5	1,101	5222	6,89	1,09
3	4,8	1,099	5200	6,51	1,15
4	4,6	1,100	5151	6,47	1,45
5	4,4	1,090	5225	6,30	1,15
6	4,6	1,100	5158	6,51	1,24
Среднее значение	4,6	1,100 RSD = 1,6 %	5187	6,54	1,21
Требуемое значение	4,6±0,2	RSD ≤ 5 %	Не менее 5000	Не менее 6	Не более 1,5

Согласно данным представленным в таблице 8 можно сделать вывод о соответствии всех параметров хроматографического пика салициловой кислоты требованиям, предъявляемым к критериям пригодности хроматографической системы. Полученные результаты свидетельствовали о том, что условия адекватны и метод можно использовать в рутинных анализах.

3.1.2 Оценка специфичности аналитической методики

Первым параметром, который необходимо оценить при валидации методики является специфичность. Необходимо доказать, что данная методика способна однозначно определять салициловую кислоту в присутствии действующего вещества ацетилсалициловой кислоты.

Определение проводили путем анализа 4 рабочих образцов фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты, содержащей в качестве родственной примеси салициловую кислоту. В качестве эталона использовали стандартный образец салициловой кислоты. Важнейшим параметром при определении специфичности является разрешение, его контролировали и при проверке пригодности хроматографической системы, поскольку данный параметр достаточно полно характеризует разделяющую способность.

Согласно ФС.2.1.0006.15 Ацетилсалициловая кислота Государственной Фармакопеи РФ XIV издания разрешение между пиком салициловой кислоты и ближайшим посторонним пиком, должно составлять не менее 6,0. При данном значении возможность надежного определения точек начала, высоты и конца хроматографического пика салициловой кислоты максимальна [24].

Значения разрешения хроматографического пика салициловой кислоты в испытуемых образцах представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные по времени выхода пика салициловой кислоты и значения разрешения хроматографического пика в разных испытуемых образцах

Наименование раствора	Время выхода пика СК, мин	Разрешение
Образец №1	4,6	6,15
Образец №2	4,5	6,09

Образец №3	4,6	6,20
Образец №4	4,7	6,24

Из данных таблицы 2 следует, что при определении салициловой кислоты в субстанции ацетилсалициловой кислоты разрешение между пиками составляет более 6, таким образом достигнуто оптимальное хроматографическое разделение, из чего следует, что методика обладает достаточной специфичностью.

3.1.3 Линейность методики

На данном этапе экспериментально подтверждали наличие линейной зависимости аналитического сигнала (площадь пика) от концентрации салициловой кислоты в испытуемом растворе в пределах аналитической области методики.

Линейность изучали при восьми концентрациях салициловой кислоты: 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл. Анализировали модельные образцы салициловой кислоты 3 серий и определяли площадь пика аналита.

Результаты анализа представлены в таблице 10. Усредненный градуировочный график зависимости площади пика салициловой кислоты от ее концентрации в модельном растворе приведен на рисунке 1.

Таблица 10 – Результаты анализа 3-х серий модельных градуировочных растворов салициловой кислоты

Концентрация СК, мг/мл	Площадь пика СК, е.о.п.*мкл			
	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Среднее значение
0,005	0,576	0,574	0,573	0,574
0,010	1,128	1,130	1,128	1,129

0,030	3,490	3,485	3,489	3,489
0,050	6,647	6,651	6,650	6,649
0,070	7,605	7,610	7,609	7,608
0,100	11,300	11,296	11,299	11,298
0,300	34,696	34,695	34,693	34,694
0,500	58,799	58,801	58,800	58,800

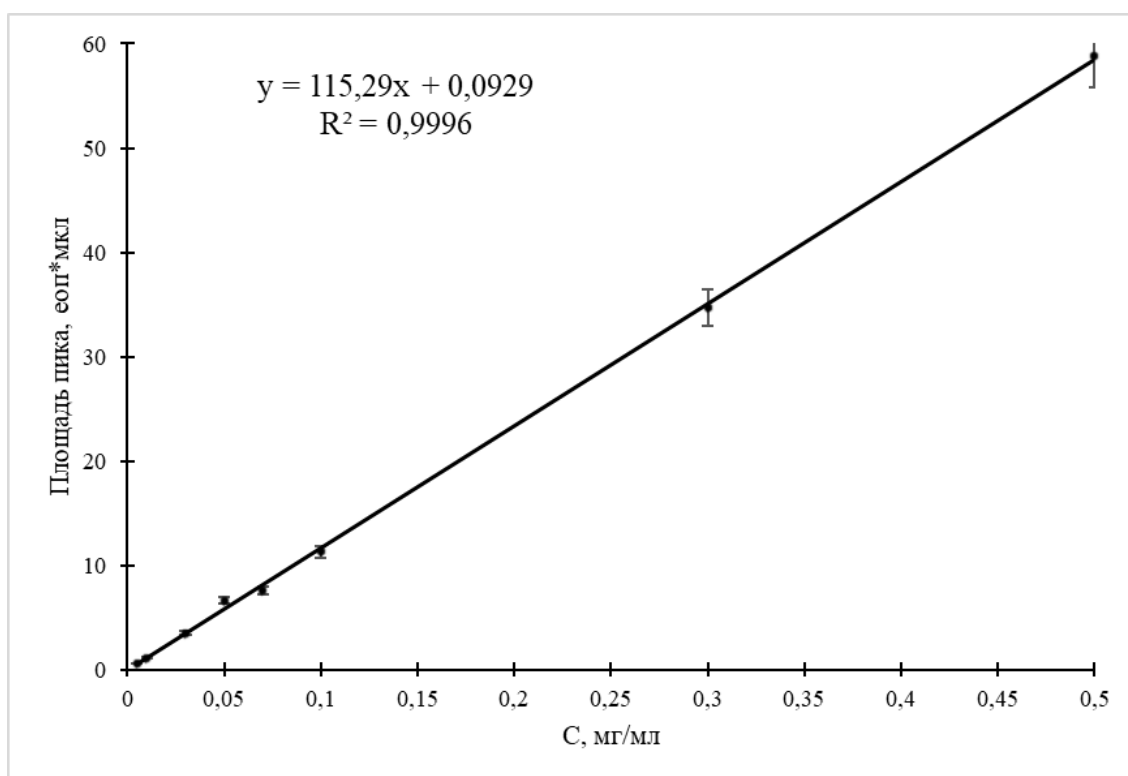


Рисунок 3 – Усредненный градуировочный график зависимости площади пика СК от ее концентрации

По полученным данным можно сделать вывод, что градуировочная зависимость носит линейный характер. Квадрат коэффициента корреляции во всех случаях значительно превышает предельное значение 0,99. Следовательно, методика обладает требуемой линейностью в заданном диапазоне концентраций.

3.1.4 Предел обнаружения методики

Пределом обнаружения (ПО) называется наименьшее количество (концентрация) исследуемого вещества в образце, которое может быть обнаружено с использованием валидируемой методики.

Для определения предела обнаружения определили коэффициент чувствительности градуировочной характеристики, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине, равный 115,29. Рассчитали стандартное отклонение фонового сигнала по формуле (1):

$$S_0 = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0,0034}{9}} = 0,0194 \quad (1)$$

ПО рассчитывали по формуле (2):

$$\text{ПО} = 3 \cdot \frac{S_0}{S} = 3 \cdot \frac{0,0194}{115,29} = 0,0005 \text{ мг/мл} \quad (2)$$

Таблица 11 – ПО методики определения родственной примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ

Коэффициент чувствительности, S	115,29
Стандартное отклонение фонового сигнала, S_0	0,0194
ПО, мг/мл	0,0005

На основании данных, представленных в таблице 11, ПО методики составляет 0,0005 мг/мл.

3.1.5 Оценка повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности

Повторяемость характеризует степень близости друг к другу независимых результатов измерений, которые получены одним и тем же методом, на идентичных объектах, одним и тем же исполнителем, в одной и той же лаборатории, с использованием одного и того же оборудования в пределах короткого промежутка времени. Правильность характеризуется отклонением среднего результата определений, выполненных с использованием валидируемой методики, от значения, принятого за истинное. Внутрилабораторная прецизионность – это прецизионность в условиях, при которых результаты анализа получают по одной и той же методике, на идентичных пробах при вариации различных факторов: разное время анализа, разные операторы, разные партии реактивов и т.д. [25]

При оценке правильности и повторяемости валидируемой методики проводили анализ 10 серий по 2 параллельных определения растворов стандартного образца, содержащих салициловую кислоту на 8 уровнях концентраций: 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл. Анализ выполнялся в одной лаборатории, на одном оборудовании, одним аналитиком, в течение одного дня.

Для оценки внутрилабораторной прецизионности проводили анализ аналогичных образцов в другой день, другим аналитиком. Метрологические характеристики вычисляли для объединенного массива данных.

Расчет всех метрологических характеристик в процессе валидации производили согласно РМГ 61-2010 «Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки» [25].

Результаты анализа растворов стандартного образца салициловой кислоты с концентрацией 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл для

определения правильности и повторяемости методики приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты анализа растворов стандартных образцов, содержащих салициловую кислоту с концентрацией 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Погрешность раствора СО, Δо, мг\мл.	Результаты параллельных определений (l=10)		Результат измерения X1 (среднее арифметическое)
		1	2	
0,0050	0,0001	0,0041	0,0053	0,0047
		0,0051	0,0047	0,0049
		0,0047	0,00514	0,00492
		0,0054	0,00457	0,004985
		0,00439	0,0053	0,004845
		0,0046	0,0055	0,00505
		0,0059	0,0049	0,0054
		0,0056	0,0045	0,00505
		0,0053	0,0043	0,0048
		0,0039	0,0051	0,0045
0,01	0,0003	0,011	0,0099	0,01045
		0,012	0,0099	0,01095
		0,014	0,011	0,0125
		0,0098	0,0099	0,00985
		0,0097	0,0099	0,0098
		0,0106	0,011	0,0108
		0,0101	0,0098	0,00995
		0,0097	0,0101	0,0099
		0,0099	0,0109	0,0104
		0,012	0,015	0,0135
0,03	0,0011	0,029	0,031	0,03
		0,024	0,029	0,0265

		0,035	0,031	0,033
		0,031	0,025	0,028
		0,029	0,032	0,0305
		0,026	0,023	0,0245
		0,034	0,029	0,0315
		0,036	0,031	0,0335
		0,031	0,033	0,032
		0,025	0,029	0,027
0,05	0,0018	0,049	0,044	0,0465
		0,047	0,051	0,049
		0,052	0,054	0,053
		0,041	0,049	0,045
		0,052	0,045	0,0485
		0,047	0,056	0,0515
		0,051	0,045	0,048
		0,053	0,046	0,0495
		0,051	0,053	0,052
		0,049	0,056	0,0525
0,07	0,0025	0,069	0,076	0,0725
		0,064	0,069	0,0665
		0,071	0,068	0,0695
		0,069	0,075	0,072
		0,078	0,071	0,0745
		0,065	0,072	0,0685
		0,059	0,068	0,0635
		0,069	0,076	0,0725
		0,074	0,072	0,073
		0,0705	0,063	0,06675
0,1	0,0037	0,099	0,097	0,098
		0,096	0,094	0,095

		0,101	0,097	0,099
		0,109	0,099	0,104
		0,1	0,096	0,098
		0,109	0,099	0,104
		0,098	0,096	0,097
		0,099	0,105	0,102
		0,098	0,091	0,0945
		0,097	0,104	0,1005
		0,287	0,299	0,293
		0,279	0,289	0,284
		0,296	0,305	0,3005
		0,3009	0,296	0,2984
		0,335	0,337	0,336
0,3	0,0110	0,318	0,308	0,313
		0,330	0,310	0,32
		0,311	0,299	0,305
		0,268	0,298	0,283
		0,286	0,299	0,2925
		0,479	0,501	0,49
		0,458	0,486	0,472
		0,521	0,511	0,516
		0,531	0,509	0,52
		0,547	0,54	0,5435
0,5	0,0183	0,496	0,499	0,4975
		0,487	0,518	0,5025
		0,471	0,487	0,479
		0,494	0,509	0,5015
		0,489	0,497	0,493

Для определения показателя повторяемости рассчитывали среднее арифметическое $X_{m,l}$ результатов единичного анализа и выборочную дисперсию $S_{m,l}^2$ результатов для каждой серии по формулам (3) - (4):

$$X_l = \frac{\sum X_{1,N}}{N}, \quad (3)$$

где N – число параллельных определений.

$$S_l^2 = \frac{\sum (X_{l,n} - X_l)^2}{N-1} \quad (4)$$

Далее по критерию Кохрена проверяли возможность пренебречь разбросом между сериями. На основании полученных дисперсий выбрали наибольшее значение S_{max}^2 , нашли сумму всех дисперсий $\sum S^2$.

Рассчитали значение критерия Кохрена $G_{m(max)}$ по формуле (5):

$$G_{m(max)} = \frac{S_{max}^2}{\sum S^2} \quad (5)$$

Сравнили его с табличным значением данного критерия $G_{табл}$ для числа степеней свободы $N - 1$, соответствующего максимальной дисперсии, и $f = L$, соответствующего числу суммируемых дисперсий и принятой доверительной вероятности $P = 0,95$.

Если $G_{m(max)} > G_{табл}$ то соответствующее значение S_{max}^2 исключают из дальнейших расчетов и процедуру повторяют до следующего по значению S_{max}^2 и т.д. до тех пор, пока $G_{расч}$ не станет меньше или равно $G_{табл}$.

Неисключенные из расчетов S_l^2 считают однородными и по ним оценивают средние квадратические отклонения (СКО), по которым можно установить одно значение показателя повторяемости для результатов, полученных по методике в конкретной лаборатории:

$$S_r = \sqrt{\frac{\sum S_l^2}{L'}}, \quad (6)$$

где L' - количество серий, которое осталось после проверки серий на однородность.

Показатель повторяемости валидируемой методики - это значение СКО повторяемости $\sigma_r^* = S_r$.

Результаты расчета повторяемости для концентраций салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл приведены в таблице 13

Таблица 13 – Результаты расчета повторяемости для концентраций салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Выборочная дисперсия результатов параллельных определений, S_i^2	S_{max}^2	$\sum S^2$	$G_{расч}$	$G_{табл}$	СКО повторяемости $\sigma_r^* = S_r$
0,005	0,00000072	6,05 ·10 ⁻⁷	4,3853 E-06	0,1379	0,602 0	0,0007
	8E-08					
	9,68E-08					
	3,4445E-07					
	4,1405E-07					
	0,000000405					
	0,0000005					
	0,000000605					
	0,0000005					
	7,2E-07					
0,01	6,05E-07	6,05E- 07	0,00001 254	0,0482	0,602	0,0011
	0,000002205					
	0,0000045					
	5E-09					
	2E-08					
	8E-08					
	0,000000045					
	8E-08					
	5E-07					
	0,0000045					
0,03	0,000002	0,0000 125	0,00008 45	0,1479	0,602	0,0029
	0,0000125					
	8E-06					
	0,000018					
	0,0000045					
	0,0000045					
	0,0000125					
	0,0000125					
	0,000002					
	0,000008					

0,05	0,0000125	0,0000 405	0,00018 85	0,2148	0,602	0,0043
	8E-06					
	0,000002					
	0,000032					
	0,0000245					
	0,0000405					
	0,000018					
	0,0000245					
	0,000002					
	0,0000245					
0,07	2,45E-05	0,0000 245	0,00020 3625	0,1203	0,602	0,0045
	0,0000125					
	4,5E-06					
	1,8E-05					
	0,0000245					
	2,45E-05					
	4,05E-05					
	2,45E-05					
	0,000002					
	2,8125E-05					
0,1	0,000002	0,0000 5	0,00018 9	0,2645	0,602	0,0043
	0,000002					
	8E-06					
	0,00005					
	8E-06					
	0,00005					
	0,000002					
	1,8E-05					
	0,0000245					
	2,45E-05					
0,3	7,2E-05	0,0004 5	0,0010	0,4356	0,602	0,0102
	5E-05					
	4,05E-05					
	1,2005E-05					
	0,000002					
	5E-05					
	0,0002					
	7,2E-05					
	0,00045					
	8,45E-05					
0,5	0,000242	0,0002	0,0017	0,1416	0,602	0,0131
	0,000392					
	5E-05					
	0,000242					
	0,0000245					
	4,5E-06					
	0,0004805					
	0,000128					
	0,0001125					
	3,2E-05					

Далее проводили оценку систематической погрешности для чего рассчитали разность общего среднего значения, найденного содержания и значения, которое принято за истинное, по формуле (6):

$$\Theta = X - C$$

Проверили ее значимость по критерию Стьюдента. Для этого рассчитали $t_{\text{расч}}$ по формуле:

$$t_{\text{расч}} = \frac{|\Theta|}{\sqrt{\frac{S_{RЛ}^2}{L'} + \frac{A_0^2}{3}}}$$

$\frac{S_{RЛ}^2}{L'}$ - дисперсия общего среднего результата

A_0 – погрешность аттестованного значения раствора

Полученное значение $t_{\text{расч}}$ сравнили с $t_{\text{табл}}$ при числе степеней свободы $f=L'-1$ для доверительной вероятности $P=0,95$.

Если $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$, значит систематическую погрешность Θ считали не значимой на фоне случайного разброса, и в этом случае ее принимали равной нулю и оценку систематической погрешности проводили по формуле (7):

$$\Delta_{в,с}^* = \Delta_{н,с}^* = |\Delta_c^*| = 1,96 \cdot \sqrt{\frac{S_{RЛ}^2}{L'} + \frac{A_0^2}{3}} = 1,96 \cdot \sigma_c^* \quad (7)$$

Где σ_c^* - среднеквадратичное отклонение не исключенной систематической погрешности лаборатории.

Если $t_{\text{расч}} > t_{\text{табл}}$, то оценка систематической погрешности значима на фоне случайного разброса и ее надо учитывать при дальнейших расчетах:

$$\Delta_{с(в,н)}^* = \Theta \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{S_{RЛ}^2}{L'} + \frac{A_0^2}{3}} = \Theta \pm 1,96 \cdot \sigma_c^* \quad (8)$$

Далее вычисляли величину, которая характеризует погрешность. Рассчитывали границы, в которых погрешность любого из совокупности результатов измерений, полученных при реализации методики, находится с

принятой доверительной вероятностью $P=0,95$. Дисперсия погрешности формируется за счет дисперсий случайной и систематической погрешности.

Характеристику погрешности рассчитывали по формуле (9):

$$\Delta_B^* = \Delta_H^* = |\Delta^*| = \theta + 1,96 \cdot \sqrt{(\sigma_{RЛ}^*)^2 + (\sigma_C^*)^2} \quad (9)$$

Таблица 14 – Результаты расчета систематической погрешности для концентрации салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,03; 0,05; 0,07; 0,1; 0,3; 0,5 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	θ	$t_{расч}$	$t_{таб}$	$\pm \Delta_C^*$, мг/мл	$\pm \Delta^*$, мг/мл	$\pm \Delta^*$, %
0,005	0,00008	0,3571	2,26	0,0004	0,0014	29
0,01	0,00081	1,870	2,26	0,0008	0,0024	25
0,03	0,00035	0,3016	2,26	0,0023	0,0064	21
0,05	0,00045	0,2507	2,26	0,0035	0,0096	19
0,07	0,00010	0,0354	2,26	0,0041	0,0102	15
0,1	0,00080	0,3115	2,26	0,0050	0,0103	10
0,3	0,0025	0,3532	2,26	0,0141	0,0253	8
0,5	0,0015	0,1309	2,26	0,0224	0,0351	7

Для этого рассчитывают общее среднее арифметическое значение по сериям:

$$X = \frac{\sum X_l}{L'} \quad (10)$$

Рассчитывают СКО в условиях промежуточной прецизионности:

$$S_{RЛ} = \sqrt{\frac{\sum (X_{l,n} - X_l)^2}{L' - 1}} \quad (11)$$

$\sigma_R^* = S_{RЛ}$ есть значение показателя промежуточной прецизионности результатов, полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности.

Результаты анализа расчета показателя внутрилабораторной прецизионности для концентрации салициловой кислоты 0,005 мг/мл представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты расчета показателя внутрилабораторной прецизионности для концентрации салициловой кислоты 0,005 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Среднее значение всех результатов измерений	СКО внутрилабораторной прецизионности, $\sigma_R^* = S_R$
0,005	0,0049	0,0007
0,01	0,0108	0,0012
0,03	0,0296	0,0031
0,05	0,0005	0,0045
0,07	0,0699	0,0048
0,1	0,0992	0,0046
0,3	0,3025	0,0107
0,5	0,5015	0,0137

Обобщенные данные для всех точек линейного диапазона концентраций салициловой кислоты представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Значение показателей точности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности при определении салициловой кислоты

С, мг/мл	σ_r^* , %	σ_R^* , %	$\pm \Delta_c^*$, %	$\pm \Delta^*$, %
0,005	13	14	9	28
0,010	10	11	8	25
0,030	10	10	8	21
0,050	9	9	7	19
0,070	6	7	6	15

0,100	4	5	5	10
0,300	3	4	5	8
0,500	3	3	4	7

Из данных таблицы можно сделать вывод, что при определении СК показатель точности не превышает 28%, показатели повторяемости и внутрилабораторной прецизионности 13 и 14 %, соответственно.

Если представить изменение показателя точности от концентрации в виде графика (Рисунок - 4), то интервал оценки можно разбить на 3 диапазона и каждому диапазону присвоить количественные характеристики (Таблица 17).

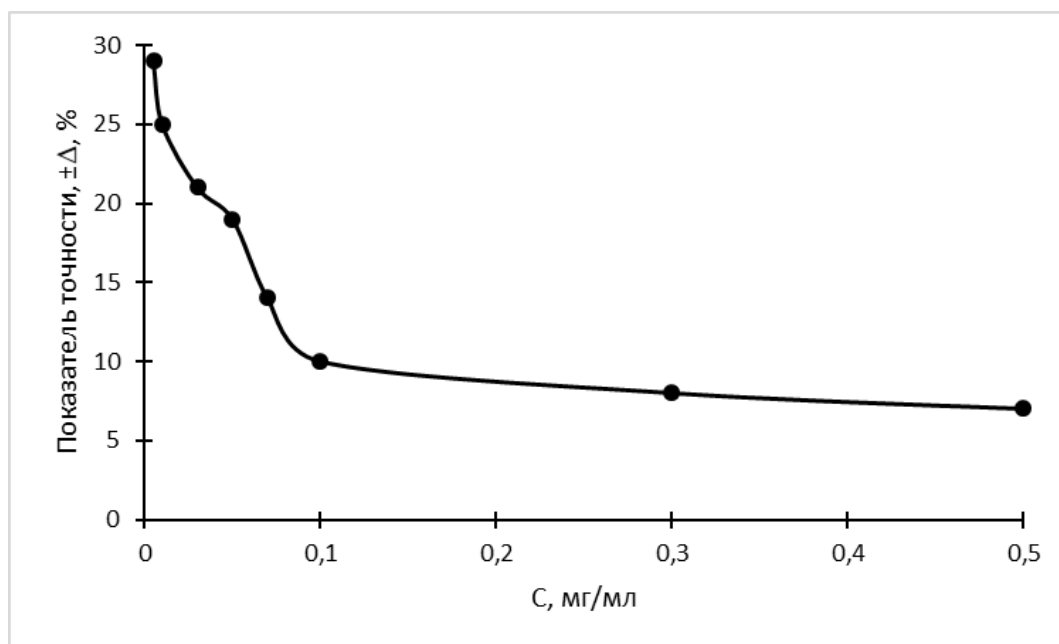


Рисунок 4 - Изменение показателя точности определения СК методом ВЭЖХ в зависимости от концентрации

Таблица 17 - Диапазон измерений, значения показателей точности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрिलाбораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\Delta_{\text{л}}$, %
0,005 – 0,05 мг/мл	13	14	28
0,05-0,1 мг/мл	9	9	19
0,1-0,5 мг/мл	4	5	10

Таким образом были установлены границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$ методики определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ для диапазона концентраций 0,005 – 0,05 мг/мл данный показатель равен 28%, для диапазонов 0,05-0,1 мг/мл и 0,1-0,5 мг/мл 19% и 10 % соответственно.

3.2 Валидация методики определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии

Поглощение исследуемого раствора измеряли относительно раствора сравнения, поглощение которого условно принимается равным нулю.

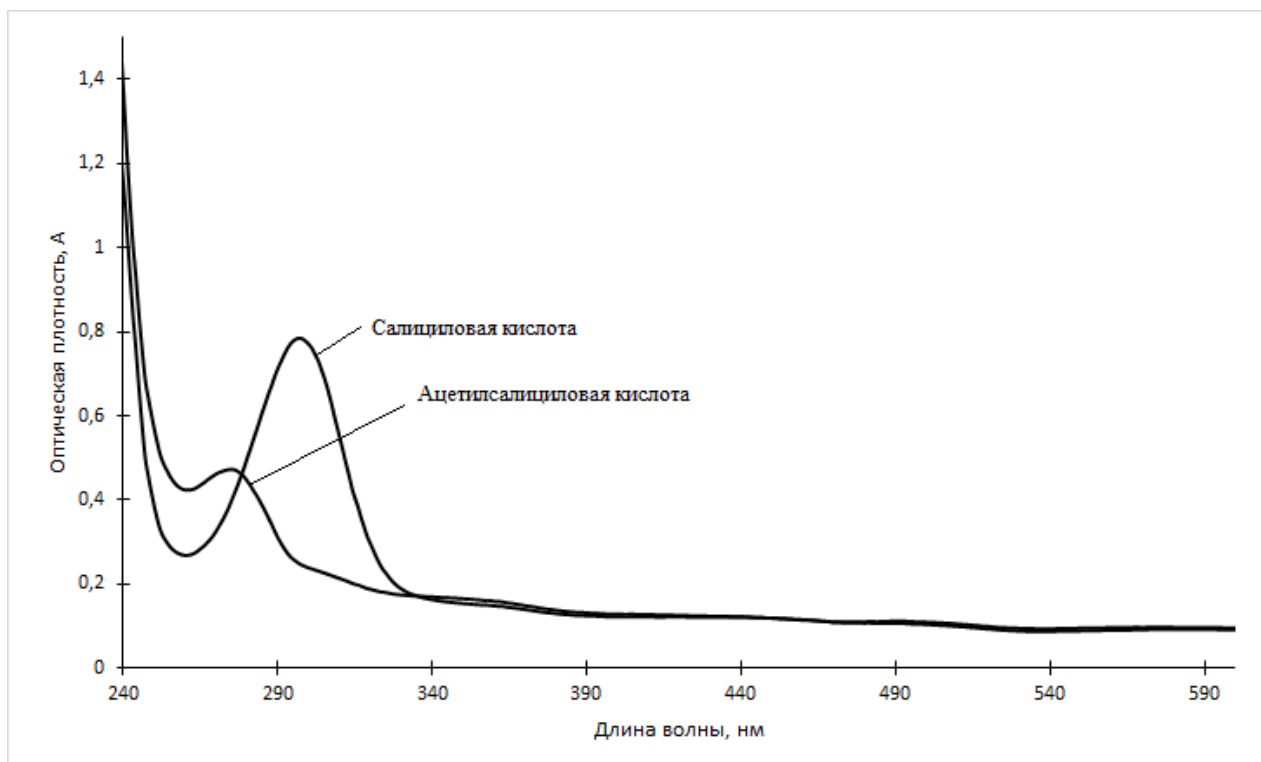


Рисунок 5 – Спектр поглощения стандартного образца СК и испытуемого раствора АСК

3.2.1 Линейность методики

Оценка линейности АМ проводилась анализом 3-х серий растворов сравнения, приготовленных с содержанием определяемых веществ 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032, 0,04 мг/мл. Каждый раствор был проанализирован не менее трех раз. Результаты анализа 3-х серий модельных градуировочных растворов салициловой кислоты и усредненный градуировочный график зависимости площади пика салициловой кислоты от ее концентрации представлены в таблице 18 и на рисунке 4.

Таблица 18 – Результаты анализа 3-х серий модельных градуировочных растворов салициловой кислоты

Концентрация СК, мг/мл	Оптическая плотность, А			
	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Среднее значение
0,005	0,202	0,200	0,200	0,201

0,010	0,355	0,354	0,353	0,354
0,015	0,500	0,508	0,510	0,506
0,024	0,690	0,685	0,684	0,683
0,032	0,889	0,885	0,878	0,884
0,04	0,994	0,999	0,998	0,997

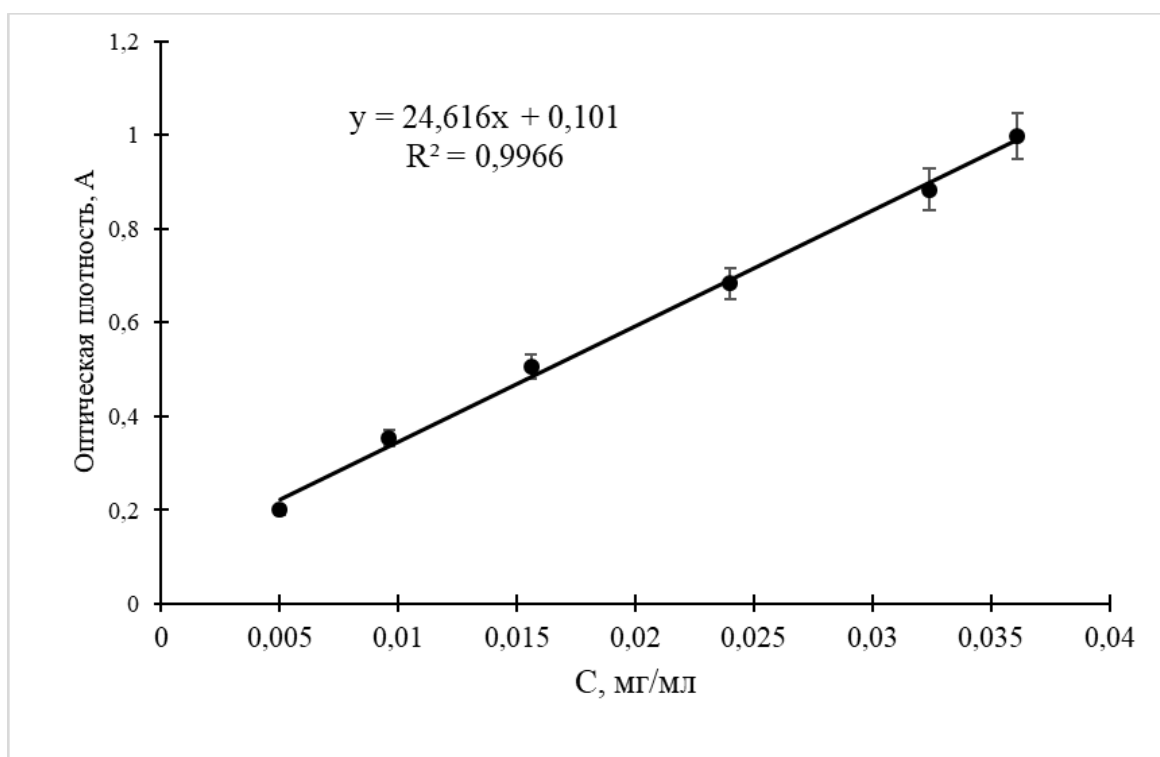


Рисунок 6 – Усредненный градуировочный график зависимости площади пика СК от ее концентрации

3.2.2 Предел обнаружения

Для расчета ПО рассчитали коэффициент чувствительности градуировочной характеристики, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине.

Рассчитали стандартное отклонение фонового сигнала по формуле (12):

$$S_0 = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0,00093}{9}} = 0,0102 \quad (12)$$

ПО рассчитывали по формуле (13):

$$ПО = 3 \cdot \frac{S_0}{S} = 3 \cdot \frac{0,0102}{24,616} = 0,001 \text{ мг/мл} \quad (13)$$

Таблица 19 – Данные для расчета ПО методики определения родственной примеси СК в фармацевтической субстанции АСК методом спектрофотометрии

Коэффициент чувствительности, S	24,616
Стандартное отклонение фонового сигнала, S ₀	0,0102
ПО, мг/мл	0,001

3.2.3 Оценка повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности

При оценке правильности и повторяемости валидируемой методики проводили анализ 10 серий по 2 параллельных определения растворов стандартного образца, содержащих салициловую кислоту на 6 уровнях концентраций: 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл. Анализ выполнялся в одной лаборатории, на одном оборудовании, одним аналитиком, в течение одного дня.

Для оценки внутрилабораторной прецизионности проводили анализ аналогичных образцов в другой день, другим аналитиком. Метрологические характеристики вычисляли для объединенного массива данных.

Как уже упоминалось расчет всех метрологических характеристик в процессе валидации производили согласно РМГ 61-2010 «Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки».

Расчет показателей правильности, повторяемости и внутрилабораторной прецизионности проводили в соответствии с алгоритмом, описанным ранее.

Результаты анализа растворов стандартного образца салициловой кислоты с концентрацией 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл для определения правильности и повторяемости методики приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты анализа растворов стандартных образцов, содержащих салициловую кислоту с концентрацией 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Погрешность раствора СО, Δо, мг\мл.	Результаты параллельных определений (l=10)		Результат измерения X1 (среднее арифметическое)
		1	2	
0,0050	0,0002	0,0056	0,0049	0,00525
		0,005	0,0039	0,00445
		0,0044	0,0057	0,00505
		0,0039	0,0051	0,0045
		0,0049	0,0058	0,00535
		0,0046	0,0055	0,00505
		0,0052	0,0058	0,0055
		0,005	0,0046	0,0048
		0,0041	0,0047	0,0044
		0,0035	0,0051	0,0043
0,0100	0,0003	0,0099	0,0097	0,0098
		0,0098	0,01	0,0099
		0,0121	0,0097	0,0109
		0,0111	0,0099	0,0105
		0,0101	0,012	0,01105
		0,0089	0,012	0,01045
		0,0097	0,0099	0,0098
		0,011	0,0098	0,0104
		0,0111	0,0099	0,0105
		0,0097	0,0093	0,0095

0,0150	0,0004	0,015	0,0153	0,01515
		0,0099	0,014	0,01195
		0,0121	0,0154	0,01375
		0,0141	0,0149	0,0145
		0,015	0,012	0,0135
		0,0147	0,012	0,01335
		0,0151	0,015	0,01505
		0,0146	0,015	0,0148
		0,0149	0,0143	0,0146
		0,0151	0,0149	0,015
0,0240	0,0006	0,0239	0,0247	0,0243
		0,02	0,0238	0,0219
		0,0251	0,0243	0,0247
		0,0231	0,0274	0,02525
		0,0239	0,0247	0,0243
		0,0231	0,0246	0,02385
		0,0236	0,0248	0,0242
		0,0241	0,0248	0,02445
		0,0219	0,0241	0,023
		0,0237	0,0234	0,02355
0,0320	0,0008	0,0321	0,0328	0,03245
		0,0299	0,0321	0,031
		0,0327	0,0317	0,0322
		0,0287	0,0319	0,0303
		0,0296	0,0325	0,03105
		0,0311	0,0324	0,03175
		0,0317	0,0339	0,0328
		0,0298	0,0318	0,0308
		0,0312	0,0326	0,0319
		0,0324	0,033	0,0327

0,0400	0,001	0,0387	0,0399	0,0393
		0,0369	0,0389	0,0379
		0,0415	0,0401	0,0408
		0,0431	0,0429	0,043
		0,0399	0,0401	0,04
		0,0372	0,0398	0,0385
		0,0401	0,0413	0,0407
		0,0412	0,044	0,0426
		0,0431	0,0422	0,04265
		0,0437	0,0397	0,0417

Результаты расчета повторяемости для концентраций салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты расчета повторяемости для концентраций салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Выборочная дисперсия результатов параллельных определений, S_l^2	S_{max}^2	$\sum S^2$	$G_{расч}$	$G_{табл}$	СКО повторяемости $\sigma_r^* = S_r$
0,005	0,000000245	1,28 $\cdot 10^{-6}$	0,00000 4945	0,2588 47	0,602	0,000703207
	0,000000605					
	0,000000845					
	7,2E-07					
	0,000000405					
	0,000000405					
	0,00000018					
	8E-08					
	0,00000018					
	0,00000128					
0,01	2E-08	0,0000 04805	0,00001 179	0,4075 49	0,602	0,001085818
	2E-08					
	0,00000288					
	0,00000072					
	0,000001805					
	0,000004805					
	2E-08					
	0,00000072					
	0,00000072					
	8E-08					

0,015	0,000000045	0,0000 08405	0,00002 2645	0,3711 64	0,602	0,001504826
	0,000008405					
	0,000005445					
	0,00000032					
	0,0000045					
	0,000003645					
	5E-09					
	8E-08					
	0,00000018					
	2E-08					
0,024	3,2E-07	0,0000 0242	0,00002 198	0,1101	0,602	0,001482565
	7,22E-06					
	3,2E-07					
	9,245E-06					
	3,2E-07					
	0,000001125					
	0,00000072					
	2,45E-07					
	0,00000242					
	4,5E-08					
0,032	2,45E-07	0,0000 04205	0,00001 8915	0,2223 1	0,602	0,001375318
	2,42E-06					
	5E-07					
	5,12E-06					
	0,000004205					
	8,45E-07					
	0,00000242					
	0,000002					
	9,8E-07					
	1,8E-07					
0,04	0,00000072	0,0000 0072	0,00002 0165	0,0357 05	0,602	0,001420035
	2E-06					
	9,8E-07					
	2E-08					
	2E-08					
	3,38E-06					
	7,2E-07					
	3,92E-06					
	4,05E-07					
	8E-06					

Результаты расчета систематической погрешности для концентраций салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты расчета систематической погрешности для концентрации салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	θ	$t_{расч}$	$t_{таб}$	$\pm \Delta_c^*$, мг/мл	$\pm \Delta^*$, мг/мл	$\pm \Delta^*$, %
0,005	0,0001	0,5285	2,26	0,0005	0,0015	31
0,01	-0,0028	-0,7076	2,26	0,0008	0,0024	24
0,015	0,0008	1,5198	2,26	0,0010	0,0033	22
0,024	0,0001	0,0810	2,26	0,0012	0,0033	14
0,032	0,0003	0,4687	2,26	0,0013	0,0031	10
0,04	-0,0007	-0,9599	2,26	0,0015	0,0032	8

Результаты анализа расчета показателя внутрилабораторной прецизионности для концентрации салициловой кислоты 0,005 мг/мл; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты расчета показателя внутрилабораторной прецизионности для концентрации салициловой кислоты 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл

Концентрация раствора СО С, мг\мл	Среднее значение всех результатов измерений	СКО внутрилабораторной прецизионности, $\sigma_R^* = S_R$
0,005	0,0049	0,0007
0,01	0,0102	0,0011
0,015	0,0141	0,0016
0,024	0,0239	0,0016
0,032	0,0316	0,0014
0,04	0,0407	0,0015

Обобщенные данные для всех точек линейного диапазона концентраций салициловой кислоты представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Значение показателей точности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности при определении салициловой кислоты

C, мг/мл	σ_r^* , %	σ_R^* , %	$\pm \Delta_c^*$, %	$\pm \Delta^*$, %
0,005	14	15	10	31
0,01	11	11	8	24
0,015	11	11	7	22
0,024	6	7	5	14
0,032	4	5	4	10
0,04	3	4	4	8

Из данных таблицы можно сделать вывод, что при определении СК показатель точности не превышает 31 %, показатели повторяемости и внутрилабораторной прецизионности 14 и 15 %, соответственно.

Если представить изменение показателя точности от концентрации в виде графика (Рисунок 7), то интервал оценки можно разбить на 2 диапазона и каждому диапазону присвоить количественные характеристики (Таблица 25).

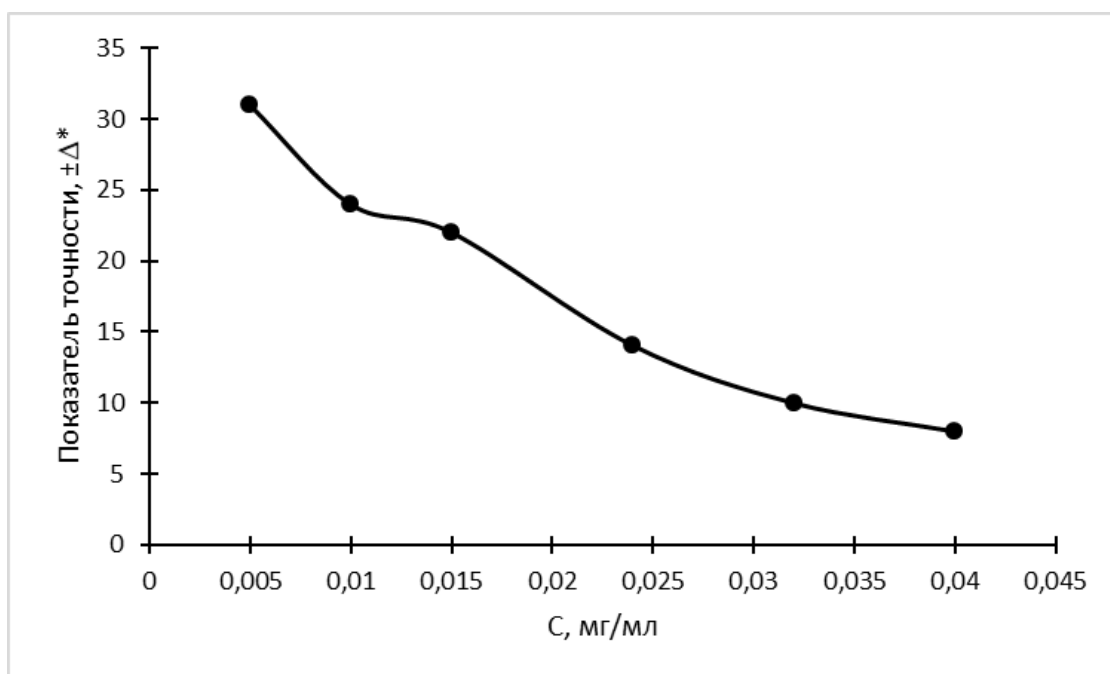


Рисунок 7 - Изменение показателя точности определения СК методом спектрофотометрии в зависимости от концентрации

Таблица 25 - Диапазон измерений, значения показателей точности, повторяемости, внутрिलाбораторной прецизионности

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрिलाбораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\Delta_{\text{п}}$, % отн
0,005 – 0,015 мг/мл	14	15	31
0,015 – 0,04 мг/мл	11	11	22

Таким образом были установлены границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$ методики определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии для диапазона концентраций 0,005 – 0,015 мг/мл данный показатель равен 31%, для диапазона 0,015 – 0,04 мг/мл – 22%.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследования, а также определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.

Данная работа посвящена валидации методик определения родственной примеси в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты. Полученные в ходе работы данные необходимы для экспериментального подтверждения того, что методики пригодны для решения предполагаемых задач и их можно использовать для контроля качества лекарственных препаратов.

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Целевым рынком использования методик определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты являются химические и фармацевтические учреждения, проводящие контроль качества готовой продукции.

Потенциальными потребителями результатов могут быть фармацевтические компании, медицинские учреждения и лаборатории разных профилей, диагностические центры.

При рассмотрении результата исследовательской работы, необходимо понимать, что отчет и протокол о валидации являются коммерческой тайной, и они не могут быть использованы в любой другой лаборатории в связи с тем, что при валидации использовались конкретные средства измерения и испытательное оборудование, которые очень сильно влияют на результат проделанной работы. Таким образом, потенциальным потребителем валидированной методики аптечное предприятие УМП «Томскфармация», имеющее испытательную лабораторию.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет оценить сильные и слабые стороны собственного проекта для обеспечения его успешной реализации на рынке.

Для проведения анализа конкурентных технических решений была составлена оценочная карта, в которой подобраны критерии для сравнения с учетом технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации рассматриваемых методов определения салициловой кислоты (Таблица 26).

Таблица 26 – Оценочная карта для сравнения конкурентных методов

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Простота прободготовки	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
2. Простота эксплуатации	0,2	3	4	2	0,6	0,8	0,4
3. Точность определения	0,3	5	4	3	1,5	1,2	0,9
4. Безопасность	0,1	3	3	4	0,3	0,3	0,4
5. Селективность	0,15	4	3	2	0,6	0,45	0,3
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Цена	0,1	2	2	4	0,2	0,2	0,4
2. Срок выхода на рынок	0,05	4	4	3	0,2	0,2	0,15
Итого	1	26	24	22	3,9	3,55	2,95

Как можно видеть, для каждого критерия оценки определяется вес.

Суммарный вес всех критериев в сумме должен составлять 1. Технические и экономические критерии оцениваются по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная позиция [26].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i \quad (14)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i-го показателя.

Итоговое значение показателя конкурентоспособности составило 3,9, что говорит о перспективности методики определения салициловой кислоты среди существующих методик.

4.1.3 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины–следствия Исикавы (Cause–and–Effect–Diagram) – это графический метод анализа и формирования причинно–следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

1. Выявление причин возникновения проблемы;
2. Анализ и структурирование процессов на предприятии;
3. Оценка причинно–следственных связей.

Построение диаграммы начинают с формулировки проблемной области и/или темы, которая является объектом анализа и наносится на центральную горизонтальную стрелку диаграммы. Выявленные факторы подводят к стрелкам диаграммы первого уровня.

Далее к каждой стрелке подводят стрелки второго уровня, к которым, в свою очередь, подводят стрелки третьего уровня и т. д. до тех пор, пока на диаграмму не будут нанесены все стрелки, обозначающие факторы, оказывающие заметное влияние на объект анализа. Каждый фактор более низкого уровня будет являться следствием по отношению к причине более высокого уровня [26].

Таким образом, для данного проекта построена диаграмма Исикавы (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Причинно-следственная диаграмма

На основании данных, представленных на рисунке 1, можно сделать вывод, что на неудовлетворительный результат анализа влияют используемые материалы и оборудование, недостаточно компетентный и незаинтересованный персонал и неправильная технология проведения работ.

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Показатели степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ П/П	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	5	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4

3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно- технического задела для представления на рынок	4	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	3	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	1
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	1	1
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	4	4
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	1	2
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	2	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
Итого баллов		46	50

По результатам оценки можно сделать вывод, что данный проект имеет перспективность выше средней. Для дальнейшего улучшения проекта необходимо разработать бизнес-план коммерциализации разработки, определить пути ее продвижения на рынок, а также заняться поиском

инвестирования. Уровень имеющихся знаний у разработчика является высоким.

4.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Продвижение товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Задача данного раздела магистерской диссертации – это выбор метода коммерциализации объекта исследования и обоснование его целесообразности [27].

Для данного проекта был выбран метод передачи интеллектуальной собственности в уставной капитал предприятия. Это объясняется тем, что данный проект базируется не на производстве и дальнейшей продаже оборудования, а на передаче готового решения (методики) предприятиям, которые в ней нуждаются. Такой способ коммерциализации поможет улучшить и дорабатывать проект, что позволит увеличить клиентскую базу данной разработки.

4.2 Цели и результаты проекта

В таблице 28 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей. Цели проекта должны включать цели в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

Таблица 28 – Цели и результаты проекта

Цели проекта:	Валидация методик определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты
Ожидаемые результаты проекта:	Обосновать возможность использования данной методики в физико-химической лаборатории отдела контроля качества
Критерии приемки результата проекта:	Специфичность, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность, линейность

Требования к результату проекта:	Требование:
	Excel-файл для быстрого расчета
	Получение удовлетворительных результатов при проведении валидации методики
	Оформленный отчет по валидации

4.3 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. ИСР по проекту представлена на рисунке 9.



Рисунок 9 – Иерархическая структура работы проекта

4.4 План проекта

Диаграмма Ганта — это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ (таблица 29) [27].

Таблица 29 – Календарный план-график проведения исследования по теме

№ п/п	Вид работ	Исполнители	Т, дни	Продолжительность выполнения работ														
				Январь			Февраль			Март			Апрель			Май		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Литературный обзор по теме проекта	Магистрант	22	■														
2	Постановка цели и задач проекта	Магистрант Научный руководитель	2			■												
3	Составление плана работ	Магистрант Научный руководитель	4			■												
4	Проведение эксперимента	Магистрант	16				■											
5	Валидация методики определения салициловой кислоты	Магистрант	14							■								
6	Написание отчета по валидации методики	Магистрант Научный консультант	10									■						
7	Оформление ВКР	Магистрант Научный руководитель	60										■					

Магистрант	Научный руководитель

4.5 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам.

Результаты расчета представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Материальные затраты

Наименование	Ед. изм.	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы, руб.
Салициловая кислота, стандартный образец	г	0,500	7280	3640
Ацетонитрил	л	0,420	1500	630
Ортофосфорная кислота	кг	0,100	5040	504
Колба мерная на 10 см ³	шт	1	333	333
Колба мерная на 50 см ³	шт	2	366	732
Колба мерная на 100 см ³	шт	4	404	1616
Колба мерная на 250 см ³	шт	3	567	1701
Стеклянная пипетка емкостью 1,0 см ³	шт	2	160	320
Стеклянная пипетка емкостью 5,0 см ³	шт	5	170	850
Стеклянная пипетка емкостью 10,0 см ³	шт	10	180	1800
Итого				12 126

Представим расчет затрат, связанных с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме. Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{C_{\text{перв}} \cdot N_a \cdot k}{100\% \cdot n} \quad (15)$$

где A – ежегодная сумма амортизационных отчислений, руб;

$C_{\text{перв}}$ – первоначальная стоимость объекта, руб;

N_a – норма амортизации, %;

k – количество проработанных месяцев;

n – количество месяцев в году.

Норма амортизации рассчитывается по формуле:

$$N_a = \frac{1}{T} \cdot 100\% \quad (16)$$

где T – срок службы, лет.

Результаты расчета представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Амортизация используемых приборов

№	Наименование оборудования	Кол-во шт	Цена единицы оборудования $C_{\text{перв}}$, руб	Срок эксплуатации, лет	Амортизационные отчисления A , руб
1	Весы аналитические Explorer EX225D	1	274 604	10	2 289
2	Лабораторная водяная баня ПЭ-4300	1	158 950	5	2 650
3	Встряхиватель медицинский Vortex V-3	1	23 336	5	23 336
4	Колонка для хроматографирования	1	150 000	5	2 500
5	Хроматограф	1	7 523 990	20	31 350
	Итого		8 130 880		62 125

Таблица 32 — Группировка затрат по статьям

Вид работ	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты, руб	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ, руб	Основная заработная плата, руб	Отчисления на социальные нужды, руб	Итого плановая себестоимость, руб
	12 126,00	62 125,00	297 440,00	89 232,00	460 923,00

Статья также включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (17)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}, \quad (18)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника; $T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.; $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_{м*М}}{F_{д}}, \quad (19)$$

Таблица 33 — Баланс рабочего времени исполнителя и руководителя НИР за 2022- 2023 учебный год

Показатели рабочего времени	Магистрант	Научный руководитель
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	48	44
- праздничные дни	14	14
Номинальный фонд рабочего времени		
Потери рабочего времени		
- отпуск	28	56
- невыходы по болезни	0	0
Эффективный фонд рабочего времени	275	251

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b \cdot (k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (20)$$

где Z_b – базовый оклад, руб.; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда); k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда); k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

$$Z_{m(н.рук)} = 39\,300 \cdot 1,12 \cdot 1,3 = 57\,220,8 \text{ руб.} \quad (21)$$

$$Z_{m(исп)} = 26\,200 \cdot 1,12 \cdot 1,3 = 38\,147,2 \text{ руб.} \quad (22)$$

Среднедневная заработная плата:

$$Z_{дн(н.рук)} = \frac{57\,220,8 \cdot 10,4}{251} = 2\,370,9 \text{ руб.} \quad (23)$$

$$Z_{дн(исп)} = \frac{38\,147,2 \cdot 10,4}{275} = 1\,442,7 \text{ руб.} \quad (24)$$

Основная заработная плата руководителя (от ТПУ) рассчитывается на основании отраслевой оплаты труда.

$$Z_{осн(н.рук)} = 2113,73 \cdot 22 = 46501,62 \text{ руб.} \quad (25)$$

$$Z_{осн(исп)} = 469,42 \cdot 197 = 92475,74 \text{ руб.} \quad (26)$$

Расчёт основной заработной платы приведён в таблице 34.

Таблица 34 — Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Зб, руб.	кпр	кр	Зм, руб	Здн, руб.	Тр, раб. дн.	Зосн, руб.
Руководитель	39 300	1,12	1,3	57 220,8	2 370,9	50	118 545
Магистрант	26 200	1,12	1,3	38 147,2	1 442,7	124	178 895

Рассчитываем отчисления на социальные нужды (30,2%):

Таблица 35 — Заработная плата исполнителей НИР

	Заработная плата, руб.	Социальные отчисления, руб.
Руководитель	118 545	35 563,5
Магистрант	178 895	53 668,5
Итого	297 440	89 232

Таким образом были рассчитаны затраты на выплату основной зарплаты и дополнительные затраты руководителю и магистранту в течении года разработки проекта в рамках выпускной квалификационной работы.

4.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\Phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{460923}{468894} = 0,983 \quad (27)$$

$$I_{\Phi}^{a1} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{468894}{468894} = 1 \quad (28)$$

$$I_{\Phi}^{a2} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{459516}{468894} = 0,980 \quad (29)$$

где I_{Φ}^p – интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения; Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя

разработки отражает соответствующее численное удешевление стоимости разработки.

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i^a ; \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i^p \quad (30)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов; a_i – весовой коэффициент i -го параметра; $a_i \cdot b_i^p$ – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания; n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в таблице 36 (Аналог 1 — спектрофотометрический метод, Аналог 2 — вольтамперометрический метод).

Таблица 36 — Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерий оценки	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
Точность определения	0,25	5	4	3
Селективность	0,25	5	3	4
Экспрессность	0,20	3	5	3
Простота эксплуатации	0,15	4	4	4
Простота пробоподготовки	0,15	5	4	4
Итого	1	22	20	18

$$I_m^p = 5 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 = 4,45 \quad (31)$$

$$I_m^{a1} = 4 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 = 3,95 \quad (32)$$

$$I_m^{a2} = 3 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 = 3,55 \quad (33)$$

Интегральный показатель эффективности разработки ($I_{финр}^p$) и аналога ($I_{финр}^a$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{ф}^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_{ф}^a} \quad (34)$$

$$I_{\Phi}^p = \frac{4,45}{0,983} = 4,527, \quad I_{\Phi}^{a1} = \frac{3,95}{1} = 3,95, \quad I_{\Phi}^{a2} = \frac{3,55}{0,98} = 3,622$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта.

Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp1} = \frac{I_{\Phi}^p}{I_{\Phi}^{a1}} = \frac{4,527}{3,95} = 1,146, \quad \mathcal{E}_{cp2} = \frac{I_{\Phi}^p}{I_{\Phi}^{a2}} = \frac{4,527}{3,622} = 1,249$$

где \mathcal{E}_{cp} – сравнительная эффективность проекта; I_{Φ}^p – интегральный показатель разработки; I_{Φ}^a – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 37 — Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель	0,983	1,00	0,98
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,45	3,95	3,55
3	Интегральный показатель эффективности	4,527	3,95	3,622
4	Сравнительная эффективность вариантов	—	1,146	1,249

Итак, в разделе представлен результат комплексного анализа проведенной исследовательской работы. Определена конкурентоспособность разработки, установлен объем затрат по каждой из статей, а также общий объем затрат. Все это показало, что нами создана конкурентоспособная разработка, отвечающая необходимым современным критериям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

5 Социальная ответственность

Введение

Данная работа посвящена валидации методик определения родственной примеси в фармацевтической субстанции и таблетках ацетилсалициловой кислоты. Полученные в ходе работы данные необходимы для экспериментального подтверждения того, что методики пригодны для решения предполагаемых задач и их можно использовать для контроля качества лекарственных препаратов.

Одной из важнейших частей исследовательской работы являются эксперименты, которые проводятся в лабораторных условиях. Основная работа основана на использовании установок лабораторного контроля: высокоэффективный жидкостной хроматограф Милихром А-02, спектрофотометр Agilent Cary 60 UV-Vis, поскольку число регулируемых параметров невелико, большого количества обслуживающего персонала не требуется. Однако для регулирования этих параметров необходимо непосредственное нахождение рабочего около основной установки, к тому же нельзя исключать вероятность аварийной ситуации, поэтому в ходе решения поставленных в работе задач необходимо выполнять требования безопасности и применять необходимые для этого обязательные меры предосторожности и защиты.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

5.1.1 Характерные для проектируемой рабочей зоны правовые нормы трудового законодательства

Для регулирования особенностей трудового законодательства при конкретных условиях руководствуются правовыми нормами, описанными в Трудовом кодексе Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 19.12.2022) [28]. Например, при проведении исследования возможно влияние вредных факторов, что может негативно отразиться на состоянии здоровья. В связи с этим работник имеет право на:

- сокращение продолжительности рабочего времени;
- обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты за счет средств работодателя;
- обязательное социальное страхование от несчастных случаев и профессиональных заболеваний;
- обучение безопасным методам и приемам труда за счет средств работодателя;
- внеочередной медицинский осмотр за счет средств работодателя;
- ежегодный дополнительный оплачиваемый отпуск;
- досрочный выход на пенсию.

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны

Основным объектом в производственных условиях является рабочее место, представляющее собой в общем случае пространство, в котором может находиться человек при выполнении производственного процесса, поэтому при компоновке рабочей зоны необходимо учитывать все воздействующие на человека факторы.

Рабочее место необходимо оборудовать хорошей вентиляцией. Работа с вредными и легколетучими веществами производится в вытяжных шкафах, обеспечивающих изоляцию работающих от опасной среды.

Для высокой точности проведения эксперимента необходимо обеспечить хорошую освещенность помещения лаборатории. Электрооборудование должно иметь хорошую изоляцию, лаборатория должна быть оснащена всеми средствами пожарной защиты.

Лабораторные столы должны иметь гладкие поверхности из материалов, не сорбирующих вредные вещества, и легко поддающихся очистке.

В соответствии с техническим регламентом каждому работнику лаборатории выдаются средства индивидуальной защиты и смывающие вещества в соответствии с нормами выдачи на 1 работника в месяц.

Федеральный закон Российской Федерации № 426-ФЗ устанавливает правовые и организационные основы и порядок проведения специальной оценки условий труда, определяет правовое положение, права, обязанности и ответственность участников оценки условий труда [29].

При выполнении данной работы были использованы следующие виды средства индивидуальной защиты: перчатки из латекса, спецодежда.

5.2 Профессиональная социальная безопасность.

5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследований.

При проведении экспериментов использовались небольшие количества фармацевтической субстанции и таблеток ацетилсалициловой кислоты. Субстанция может находиться в воздухе в виде аэрозоля. Она оказывает раздражающее местное действие на кожу, однако оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку глаз. При пожаре выделяет раздражающие или токсичные пары. Ацетилсалициловая кислота относится к 3 классу опасности, ПДК = 0,03 мг/м³.

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.

Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы при выполнении работ на рабочем месте, представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работы			Нормативные документы
	Разработка	Изготовлен ие	Эксплуатац ия	
Факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего;	+	+	+	ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. [30] ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация. [31]
Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. [32]
Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения	+	+	+	СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки. [33]
Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95. [34] ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты. [35]
Вещества, обладающие острой токсичностью по	-	+	+	

воздействию организм	на				ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).[36]
-------------------------	----	--	--	--	---

5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов

5.2.3.1 Отклонение параметров микроклимата

В процессе труда в производственном помещении человек находится под влиянием определенных метеорологических условий, или микроклимата – климата внутренней среды этих помещений.

Показателями, характеризующими микроклимат в производственных помещениях, являются:

- температура воздуха;
- температура поверхностей;
- относительная влажность воздуха;
- скорость движения воздуха;
- интенсивность теплового облучения.

Метеорологические условия производственной среды регламентируются СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» [37].

Температура воздуха в лаборатории поддерживается:

- 1) в холодный период 16-22 °С;
- 2) в теплый период 18-25 °С.

Температура поверхностей 21 °С, влажность воздуха не превышает 40 – 60 %, скорость движения воздуха 0,16 м/с.

Создание необходимого микроклимата в лаборатории и предотвращение различного рода переохлаждений и перегреваний организма осуществляются посредством проведения различных защитных мероприятий. К таким

мероприятиям относятся системы местного кондиционирования воздуха и отопления, применение средств индивидуальной защиты (СИЗ), регламент времени работы и т. д.

5.2.3.2 Повышенный уровень шума

Для разработки метода и проведения исследований в работе использовалось оборудование: хроматограф, ультразвуковая ванна и т.д., которые являются источником шума.

Длительное воздействие шума оказывает раздражающее воздействие на работника, способствует возникновению психических и физиологических нарушений, а также приводит к снижению остроты слуха, утомлению центральной нервной системы, ослаблению внимания, увеличению количества ошибок в действиях рабочего, снижению производительности труда.

Согласно нормативным документам [33] уровень звука в помещении не должен превышать 75 дБА. Для предотвращения негативного воздействия шумовых характеристик оборудования на здоровье человека приборы установлены на фундаменты и амортизирующие прокладки, описанные в нормативных документах.

По уровню шума научно - исследовательская лаборатория с вышеперечисленным оборудованием относится к допустимому классу, ПДУ <25 дБА, что соответствует требованиям безопасного нахождения в лаборатории.

5.2.3.3 Недостаточная освещенность

Применение на рабочих местах, на которых проводятся работы с высоким зрительным напряжением, одного местного освещения не допускается. При выполнении измерений в химической лаборатории освещенность рабочего места должна быть согласно СНиП 23-05-95 в пределах 300 лк. Обеспечить это требование естественным освещением

практически невозможно, поэтому должно применяться комбинированное освещение. При совмещенном освещении общественных зданий нормируемые значения КЕО должны составлять от нормированных значений КЕО при естественном освещении не менее 60% для научно-исследовательских помещений.

Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен.

Исходные данные: длина помещения $A = 8$ м, ширина $B = 7$ м, высота $H = 4,5$ м, высота рабочей поверхности $h_{рп} = 0,8$ м. Нормативная освещенность $E = 300$ лк.

Коэффициент отражения стен $\rho_c = 30$ %, потолка $\rho_{п} = 50$ %. Коэффициент запаса $K_z = 1,5$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$.

Выберем светильники типа ОД – 2-80, длиной 1531 мм шириной 266 мм, высотой 198 мм, $\lambda = 1,4$.

Принимаем свес светильников $h_c = 0,5$ м. Тогда высота светильника над полом (высота подвеса) $h_{п}$ будет рассчитываться по формуле:

$$h_{п} = H - h_c; \quad (35)$$

$$h_{п} = 4,5 - 0,5 = 4,0 \text{ м.}$$

Высота светильника над рабочей поверхностью h определяется по формуле:

$$h = h_{п} - h_{рп}; \quad (36)$$

$$h = 4,0 - 0,8 = 3,2 \text{ м.}$$

Расстояние между светильниками L определяется по формуле:

$$L = \lambda \cdot h; \quad (37)$$

$$L = 1,4 \cdot 3,2 = 4,5 \text{ м.}$$

Оптимальное расстояние l от крайнего ряда светильников до стены рекомендуется принимать равным $L/3$. Тогда:

$$l = 4,5/3 = 1,5 \text{ м.} \quad (38)$$

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{(B - \frac{2}{3} \cdot L)}{L} + 1; \quad (39)$$

$$n_{\text{ряд}} = \frac{(7 - \frac{2}{3} \cdot 4,5)}{4,5} + 1 = 1,8 = 2$$

Количество светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

$$n_{\text{св}} = \frac{(A - \frac{2}{3} \cdot L)}{l_{\text{св}} + 0,5}; \quad (40)$$

$$n_{\text{св}} = \frac{(8 - \frac{2}{3} \cdot 4,5)}{1,53 + 0,5} = 2,5 = 3$$

Общее количество светильников с люминесцентными лампами в помещении определяется по формуле:

$$N = n_{\text{ряд}} \cdot n_{\text{св}}; \quad (50)$$

$$N = 2 \cdot 3 = 6$$

Общее количество люминесцентных ламп в светильниках: $N_{\text{л}} = 12$.

Определяем индекс помещения по формуле:

$$i = \frac{S}{h \cdot (A+B)}; \quad (51)$$

$$i = \frac{56}{3,2 \cdot (7 + 8)} = 1,17$$

Коэффициент использования светового потока при индексе помещения $i = 1,17$; коэффициент отражения стен $p_c = 30 \%$ и потолка $p_{\text{п}} = 50 \%$ равен $\eta = 0,50$.

Определяем потребный световой поток ламп в каждом из рядов по формуле:

$$\Phi = \frac{E_n \cdot S \cdot K_3 \cdot Z}{N_l \cdot \eta}; \quad (52)$$

$$\Phi = \frac{300 \cdot 56 \cdot 1,5 \cdot 1,1}{12 \cdot 0,5} = 4620 \text{ Лм.}$$

Выбираем ближайшую стандартную лампу – ЛХБ 80 Вт со световым потоком 5000 лм. Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{\text{станд}} - \Phi_{\text{расч}}}{\Phi_{\text{станд}}} \cdot 100\% \leq \pm 20\%$$

Получаем:

$$-10\% \leq 7,6\% \leq \pm 20\%$$

Определяем номинальную мощность осветительной установки по формуле:

$$P = P_l \cdot N_l; \quad (53)$$

$$P = 80 \cdot 12 = 960 \text{ Вт.}$$

На Рисунке 10 представлена схема размещения светильников в помещении.

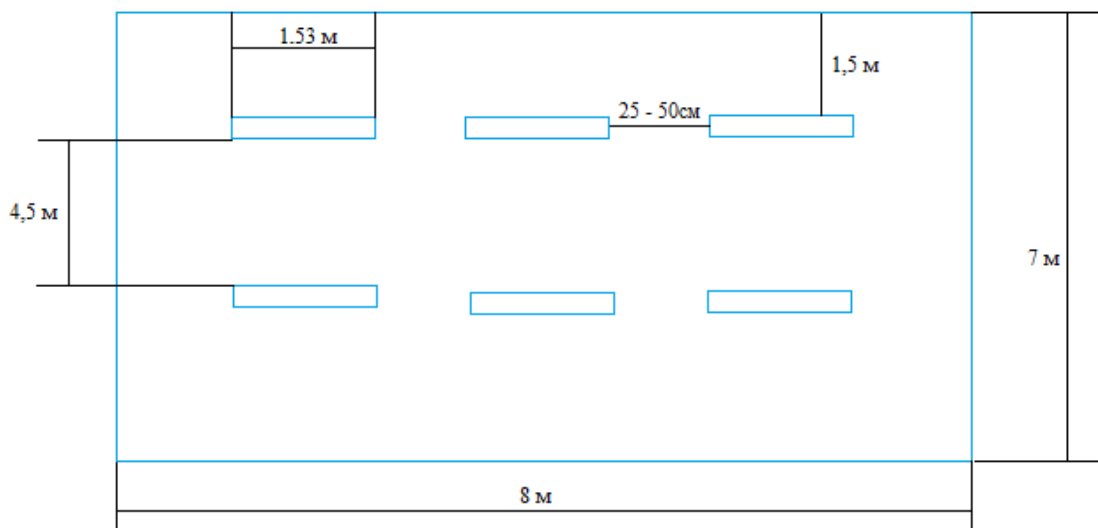


Рисунок 10 – Схема размещения светильников в помещении для люминесцентных ламп

Таким образом, при выполнении измерений в химической лаборатории для освещения применяются люминесцентные лампы холодно - белой цветности (ЛХБ) со светильниками рассеянного типа ОД. Необходимо ограничивать прямую блескостность от источников освещения, при этом яркость светящихся поверхностей в поле зрения не должна превышать 200 кд/м.

Для обеспечения нормируемых значений освещенности в рабочих помещениях проводится чистка стекол оконных рам и светильников два раза в год и своевременная замена перегоревших ламп.

5.2.3.4 Электрический ток

Электрический ток оказывает на человека термическое, электролитическое, биологическое и механическое воздействие. Действие электрического тока на человека приводит к травмам или гибели людей. Исследовательская работа основана на использовании установок, которые являются потребителями электрического тока, что создает необходимость обеспечить электробезопасность при работе с установкой.

Под безопасным током обычно понимают ток такой величины, который дает возможность человеку самостоятельно оторваться от токоведущих частей. Величина тока зависит от сопротивления тела человека и приложенного к нему напряжения.

В нормативном документе ГОСТ 12.1.019-2017 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты приведены средства защиты при различных случаях.

Для обеспечения защиты от поражения электрическим током необходимо использовать такие средства защиты как: защитное заземление, зануление, изоляцию нетоковедущих частей. Для оптимальной защиты средства защиты могут применяться отдельно или совместно друг с другом для оптимальной защиты.

К коллективным средствам защиты от поражения электрическим током относятся:

- оградительные устройства;
- изолирующие устройства и покрытия;
- устройства защитного заземления и зануления;
- устройства автоматического отключения;
- предохранительные устройства;
- знаки безопасности.

К средствам индивидуальной защиты относятся резиновые перчатки и резиновая обувь.

Перед началом работы на установке необходимо проверять сохранность изоляции. Питание электроприборов лаборатории осуществляется от щита с разделительными трансформаторами, которое необходимо обязательно отключать при окончании работы с установкой.

5.3 Экологическая безопасность

5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты не выбрасываются в атмосферу гидросферу и литосферу в количествах, опасных для организма. В лабораторных условиях используются растворы, которые по окончании исследований утилизируются в систему канализации. Там, путем разбавления, достигается концентрация, не опасная для окружающей среды.

Однако в качестве подвижных фаз в хроматографии используются жидкие органические растворители: ацетонитрил и ортофосфорная кислота, которые при неправильной утилизации могут негативно повлиять на литосферу, гидросферу и атмосферу. Оба растворителя токсичны и имеют 3 класс опасности.

При разливе ортофосфорной кислоты, необходимо ее изолировать песком или порошком, содержащим щелочной компонент (сода, известь). Ортофосфорная кислота особо опасна для водной флоры и фауны с

долговременными последствиями. Опасное загрязнение воздуха будет достигаться довольно медленно при испарении этого вещества при 20 °С [11].

При попадании ацетонитрила в водостоки возможен риск взрыва. При сгорании образуются токсичные пары цианистого водорода и оксидов азота. При разливе его необходимо собрать влаговпитывающими материалами (песок, кизельгур, вещество, связывающее кислоту) и оградить земляным валом. Опасное загрязнение воздуха будет достигаться довольно быстро при испарении этого вещества при 20 °С (ПДКр.з.= 10 мг/м³) [12]. Осаждать пары необходимо тонкораспыленной водой.

5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду

С точки зрения охраны окружающей среды, выполнение исследовательской работы, не оказывает никакого влияния на окружающую среду, и нет необходимости в его контроле со стороны служб производственного контроля санитарных правил и норм и служб общественного экологического контроля.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований

Фармацевтическая субстанция и таблетки ацетилсалициловой кислоты в чистом виде мало опасны. Данная исследовательская работа не подразумевает ЧС инициированные объектом исследования.

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

При проведении исследований по данной теме возможны такие ЧС как: химические аварии и пожары.

Химическая авария происходит в результате нарушения технологических процессов и приводит к выбросам опасных химических веществ в атмосферу в количествах, опасных для жизни и здоровья человека.

Пожары относятся к числу наиболее распространенных ЧС техногенного характера. Основные причины пожара: неисправность электрических сетей, проводки и оборудования, нарушение мер пожарной безопасности. В соответствии с ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением № 1) опасными факторами для здоровья человека являются высокая температура и отравление дымом, особенно угарным газом.

5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС

При возникновении химической аварии надеть защитную ватно-марлевую повязку, отключить установку и покинуть помещение лаборатории. Важно сообщить о чрезвычайной ситуации ответственному за лабораторию. При подозрении на отравление необходимо обратиться к врачу, а также исключить физические нагрузки и употреблять большое количество молока и активированного угля [34].

В качестве противопожарной профилактики необходимо выполнять предупредительные мероприятия, направленные на устранение причин возникновения пожара. К ним также относится соблюдение технологического режима, содержание оборудования и электрических сетей в исправном состоянии.

При обнаружении пожара необходимо действовать быстро и использовать все доступные способы тушения пожара (песок, воду и огнетушитель). При неконтролируемом пожаре необходимо вызвать пожарную охрану и покинуть помещение, используя аварийные выходы.

При сильном задымлении помещения передвигаться следует быстро, задержав дыхание и закрыв рот и нос влажной плотной тканью [35].

Источниками пожарной опасности в исследовании являются электрические приборы: лабораторные установки и компьютер. Пожарная профилактика осуществляется с помощью мероприятий, которые

подразделяются на технические, эксплуатационные, организационные, режимные [36].

Организационными мероприятиями являются правильная эксплуатация оборудования зданий, территории, своевременный инструктаж работников лаборатории.

Техническими мероприятиями являются соблюдение противопожарных норм и правил при проектировании зданий, а также содержание в исправном состоянии оборудования. Необходимо производить строгий контроль над соблюдением правил его эксплуатации и инструкций по противопожарной безопасности, важно применять автоматические устройства обнаружения, оповещения и тушения пожаров.

Эксплуатационными мероприятиями являются своевременные ремонты, осмотр и испытания оборудования. При раннем обнаружении пожара и его небольшой площади он может быть ликвидирован с помощью первичных средств пожаротушения, чаще всего – огнетушителей.

Огнетушители подразделяются на несколько видов по типу огнетушащих средств: порошковые, углекислотные и воздушно - пенные.

Аэрозольные огнетушители применяются для тушения возгораний на электроустановках до 380 В. Выпуск огнетушащего состава осуществляется под действием давления сжатого газа. В выходном сопле жидкая фаза заряда превращается в газожидкостную, образует аэрозольную струю и поступает в зону горения. При работе огнетушитель должен находиться в вертикальном положении.

При определении видов и количества первичных средств пожаротушения следует учитывать пожароопасные свойства горючих веществ и материалов, их отношение к огнетушащим средствам, а также площади защищаемых помещений. Также к первичным средствам защиты относятся кошма, пожарные рукава и песок [36].

Научно-исследовательская лаборатория оснащена современной системой пожарной сигнализации. Непосредственно в рабочем помещении

расположены датчики, реагирующие на дым. Справа от входной двери расположен щит, который в случае возгорания дает возможность обесточить лабораторию. Так же лаборатория оснащена первичными средствами пожаротушения: огнетушителем порошковым ОП-4 (3) АВСЕ.

Таким образом, в данном разделе рассмотрены вопросы, затрагивающие права работника на труд, промышленную безопасность и охрану окружающей среды, а также возможные негативные последствия и ущерб здоровью работника в лаборатории при проведении исследования. Работа выполнена в соответствии с нормативной документацией и предъявляемыми требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе валидации методики определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ были определены следующие валидационные характеристики методики:

1. Подтверждена специфичность методики - разрешение между пиками составляет более 6, таким образом достигнуто оптимальное хроматографическое разделение;

2. Методика имеет линейную зависимость в области концентраций 0,005 - 0,5 мг/мл, т.к. коэффициент корреляции равен 0,9996;

3. Наименьшее количество определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено с использованием валидируемой методики составляет 0,0005 мг/мл;

4. Были установлены значения показателей повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности для разных диапазонов:

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрилабораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\Delta_{\text{л}}$, % отн
0,005 – 0,05 мг/мл	13	14	28
0,05-0,1 мг/мл	9	9	19
0,1-0,5 мг/мл	4	5	10

5. Составлен отчет по валидации №12 и утвержден Директором УМП «Томскфармация».

В ходе валидации методики определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии были определены следующие валидационные характеристики методики:

1. Методика имеет линейную зависимость в области концентраций 0,005 - 0,4 мг/мл, т.к. коэффициент корреляции равен 0,9996;
2. Наименьшее количество определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено с использованием валидируемой методики составляет 0,001 мг/мл;
3. Были установлены значения показателей повторяемости, правильности и внутрилабораторной прецизионности для разных диапазонов:

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрилабораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\Delta_{\text{д}}$, % отн
0,005 – 0,015 мг/мл	14	15	31
0,015 – 0,04 мг/мл	11	11	22

4. Составлен отчет по валидации №13 и утвержден Директором УМП «Томскфармация».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАУРЫ

1. Об обращении лекарственных средств: [Федеральный закон № 61-ФЗ: принят Советом Федерации Гос. Думы 24 марта 2010 г.]. – М.: Кремль, 2010. – 83 с
2. Краснов, Е.А. Стандартизация лекарственных средств: Учебное пособие / Е.А. Краснов, Т.В Кадырова. – Томск: Сибирский Государственный Медицинский Университет, 2008. – 172 с.
3. Скакун З. Д., Тумашова В. А., Идиатулина Г. А. Валидация аналитических методик //Химия и технология лекарственных препаратов и полупродуктов. – 2002. – С. 171.
4. Эрмер, Й. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик / Й. Эрмер, Д. Х. Макб. Миллер; пер. с англ. под ред. А.В. Александрова. – М.: Группа компаний Виалек, 2013. – 512 с
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под редакцией В.В. Береговых. – М.: Литтерра, 2008. – 132 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия .- Пятигорск, 2003.-720 с.
7. Seshasai, SR; Wijesuriya, S; Sivakumaran, R; Nethercott, S; Erqou, S; Sattar, N; Ray, K.K. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled A 1353, 99–105 (2014)
8. Шатц, В. Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В. Д. Шатц, О. В. Сахартова. – Рига: Зинатне, 1988. – 390 с.
9. Айвазов, Б. В. Введение в хроматографию: учебное пособие для хим. спец. вузов / Б. В. Айвазов. – М.: Высш. шк., 1983. – 240 с
10. Барам, Г. И. Новые возможности высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе лекарственных средств / Г. И. Барам, Д. В. Рейхарт, Е. Д. Гольдберг, Б. Н. Изотов, М. О. Родинко, В. А. Хазанов // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 71-74.
11. Хроматография. Практическое приложение метода. / Под ред. Э.Хефтмана. М.: Мир, 1986. Ч. 1. 136с. Ч. 2. 422с

12. Эпштейн, Н. А. О требованиях к пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ / Н. А. Эпштейн, С. В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал. –2008. – Том 42, № 11. – С. 34-40
13. Zakeri-Milani, P., Barzegar-Jalali, M., Tajerzadeh, H., Azarmi, Y. & Valizadeh, H. Simultaneous determination of naproxen, ketoprofen and phenol red in samples from rat intestinal permeability studies: HPLC method development and validation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 39, 624–630 (2005).
14. Peng L. et al. An improved HPLC method for simultaneous determination of phenolic compounds, purine alkaloids and theanine in *Camellia* species // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2008. – Т. 21. – №. 7. – С. 559-563.
15. Kusche, W., Paxinos, R., Haselmann, J., Schwantes, U. & Breddin, H. K. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. *Adv. Therapy* 20, 237–245 (2003).
16. Bowie, D. & McKinney, R. A. Neurophysiology of inhibitory and excitatory amino acid receptors. *J. Physiol.* 588, 29–32 (2010).
17. Tangri, P. & Rawat, P. S. Validation: A critical parameter for quality control of pharmaceuticals. *J. Drug Deliv. Ther.* 2, 34–40 (2012).
18. Akay, C. et al. Rapid and simultaneous determination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and their degradation and toxic impurity products by HPLC in pharmaceutical dosage forms. *Turk. J. Med. Sci.* 38, 167–173 (2008).
19. Naz, S., Vallejo, M., García, A. & Barbas, C. Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics. *J. Chromatogr. A* 1353, 99–105 (2014).
20. Kamalakkannan, V., Puratchikody, A., Ramanathan, L. & Jayapraba, S. Development and validation of a dissolution test with reversed-phase high performance liquid chromatographic analysis for Candesartan cilexetil in tablet dosage forms. *Arab. J. Chem.* 9, S867–S873 (2016).

21. Yenduri, G. & Navuluri, S. Analytical high performance liquid chromatography method for estimating the combination of aspirin and omeprazole in bulk and tablet dosage form. *Marmara Pharmaceut. J.* 22, 502–510 (2018).
22. Blessy, M., Patel, R. D., Prajapati, P. N. & Agrawal, Y. K. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *J. Pharm. Anal.* 4, 159–165 (2014)
23. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. - М.: Химия, 1970, с.263-264
24. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.3. – Москва, 2018. – 5187 с
25. РМГ 61 – 2010. Рекомендации по межгосударственной стандартизации. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. М.: Стандартиформ; 2013.
26. Фатхутдинов Р.А. Производственный менеджмент. – М.: Банки и биржи: ЮНИТИ, 2011. – 496 с.
27. Арутюнова Д.В. Стратегический менеджмент: Учебное пособие. – Таганрог: Изд-во ТТИ ЮФУ, 2010. – 122 с.
28. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018)
29. Федеральный закон Российской Федерации от 28 декабря 2013 г. N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда»
30. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация 119
31. ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация
32. СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
33. СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки

34. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95
35. ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты.
36. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
37. СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»
38. Паспорт безопасности [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-3744-RU>, свободный – Заглавие с экрана.— (Дата обращения: 09.04.2023).
39. Паспорт безопасности [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-4380>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 01.03.2023).
40. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1).
41. ГОСТ Р 22.8.05-99 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Аварийно-спасательные работы при ликвидации последствий аварий на химически опасных объектах. Общие требования.
42. Памятка. Пожарная безопасность [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://samadm.ru/media/news/31163/>, свободный – Заглавие с экрана.— (Дата обращения: 01.04.2023).
43. Профилактические мероприятия по соблюдению требований пожарной безопасности. Меры пожарной профилактики [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://rt82.ru/typology-of-fires/preventive-measures-to-comply-with-fire-safety-requirements-measures-of-fire-prevention/>, свободный – Заглавие с экрана.— (Дата обращения: 01.03.2023)

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Literature review

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Лазебнюк Полина Игоревна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ, ИШПР	Липских Ольга Ивановна	к.х.н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОИЯ ШБИП	Сыскина Анна Александровна	к.фил.н.		

1. Literature review

Nowadays there is a need to use validated analytical methods in drug production. Every pharmaceutical product placed on the market must be of the highest quality and, above all, safe to use.

It is the responsibility of the drug manufacturer to validate the analytical methods used in drug production to ensure the reliability of the analytical results obtained for quality control of intermediate and finished products of production.

The manufacturer must be guided by the materials of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Medicinal Products for Human Use (ICH Q2A-B), which contain information in the form of 8 validation parameters.

The definition of validation is provided in the ISO 9000 series of standards: «Validation is confirmation by providing objective evidence that the requirements intended for a particular intended use or application have been met» [2].

Analytical method validation is an integral part of the quality assurance system in pharmaceutical manufacturing and can be carried out both when using a completely new method and when changing the conditions of existing methods of drug analysis.

Validation by itself does not improve the quality of manufactured pharmaceutical products, but its implementation ensures that the methods provide accurate and reliable results or, on the contrary, indicates the need to improve processes to ensure the quality of pharmaceutical products, which will ensure the safety of their use by patients.

Analytical method validation is one of the steps that precede the validation of pharmaceutical production processes. It can be concluded that the practical value of validation is that when using a methodology that has undergone the validation procedure, the probability of errors is significantly reduced, thereby improving product quality.

The purpose of validation is to reduce the risk of erroneous management decisions based on the results of the analysis, which may be made due to unreliable analysis. For example, in the case of unreliable results, it may turn out that the product is unsafe, so it would be an incorrect management decision to place poor-quality (unsafe) pharmaceutical products on the market, or conversely, there may be a risk of rejecting high-quality products, leading to irrational use of production resources.

1.1 Analytical methods to be validated

Regulatory requirements are that all analytical methods used for drug quality control be validated. There are the most common analytical methods by which validation is performed, such as the authenticity test, i.e., testing the identity of an analyte based on regulatory requirements. These are performed using chemical, physical, or physicochemical analytical methods to determine the ions and functional groups that make up the structure of the analyte. Typically, this type of technique involves comparing the properties (e.g., spectral properties, chromatographic behavior, chemical activity) of test and reference samples.

The next types of methods to be tested are quantitative impurity tests and impurity limit tests.

Such methods are aimed at determining the purity of the sample. It should be noted that the validation requirements for the methods for determining the quantitative content of impurities are different from the validation requirements for the methods for determining the limiting content of impurities.

The fourth type of methods to be validated is quantitative testing to determine the active ingredient or active moiety in the analyzed sample (content or activity).

It is important to note that the purpose of the analytical methods should be clearly defined as this will influence the choice of the properties to be validated.

It should also be noted that analytical methods need to be validated for other types of tests, such as dissolution tests or particle sizing tests for pharmaceuticals. There are also specific validation requirements.

1.1 Algorithm of validation of analytical methods

The validation of an analytical method can be divided into several stages, regardless of its purpose, for example:

The first stage or preparatory stage, which consists of testing the methodology and, in case of identifying weaknesses, the possibility of refining it. It is also necessary for planning the sequence of validation activities;

The second stage is the direct execution of validation work and evaluation of the suitability of the analytical methodology;

The third stage includes works on validation test results, execution of necessary normative documentation;

The fourth stage or tracking of changes requiring revalidation.

There is no universal algorithm for performing validation, since the analyst develops a validation program for a given analytical methodology under given specific conditions, but the main stages of validation are:

1. Setting the analytical problem.
2. Selecting an existing analytical methodology or developing a new analytical methodology.
3. Determination of validation requirements for the analytical methodology based on the objective set earlier, i.e., the purpose of the methodology.
4. Carrying out the experiment, collecting sufficient data.
5. Calculation of validation characteristics according to the purpose of the analytical technique.
6. Making a decision on the compliance of the methodology to its purpose, whether the methodology can give accurate and reliable results.
7. Drawing up a validation report.

1.3 Acetylsalicylic Acid

Acetylsalicylic acid (Figure 1) is a medication that has analgesic and antipyretic effects and is also the most widely used non-narcotic pain reliever.

It is part of over-the-counter medications and is used to treat a number of conditions, such as: fever, pain of various localizations, and inflammation-related diseases, including rheumatoid arthritis.

Acetylsalicylic acid is the salicylic ester of acetic acid. It is white small needle-like crystals or light crystalline powder of weakly acidic taste, slightly soluble in water at room temperature, soluble in hot water, easily soluble in alcohol, caustic and carbonic alkali solutions.

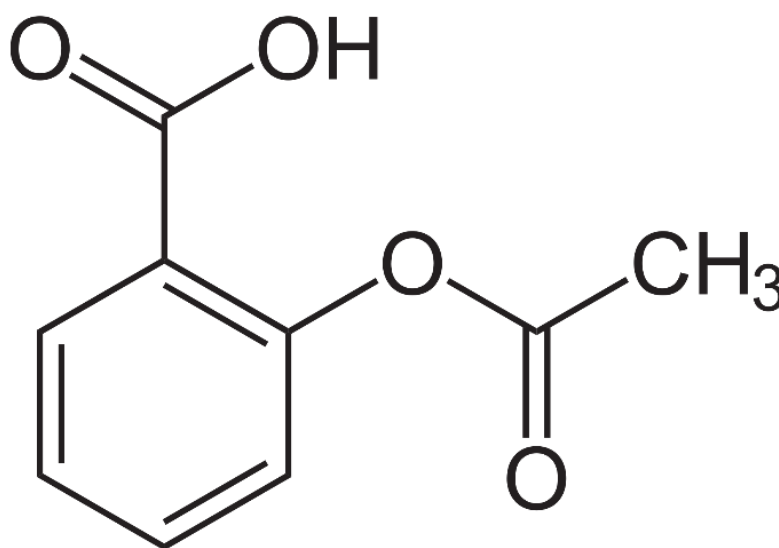


Figure 1 - Chemical structure of acetylsalicylic acid

1.4 Salicylic Acid

Salicylic acid (Figure 2) is a white solid first isolated from willow bark (*Salix* spp.), from which it gets its name. It also occurs as a free acid or its esters in many plant species [3].

Salicylic acid, also called hydroxybenzoic acid, is a white crystalline solid, bitter to the taste, well soluble in ethanol, diethyl ether and other polar organic solvents, poorly soluble in water. It is mainly used for the synthesis of Aspirin and other pharmaceutical preparations [3].

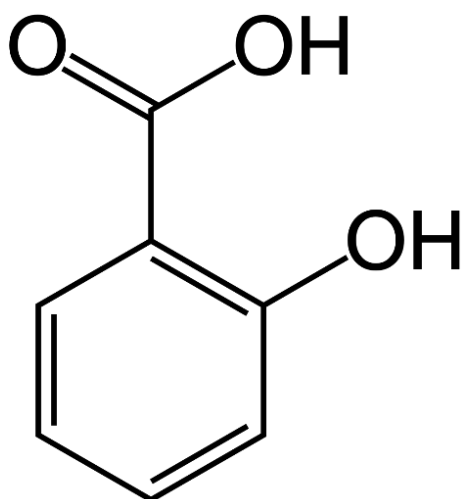


Figure 2 - Chemical structure of salicylic acid

1.5 History of discovery and synthesis of acetylsalicylic acid and salicylic acid

In 1828, the German chemist Johann Andreas Büchner isolated a salicin extract from willow bark, named after the Latin name of the white willow (*Salix alba*). Ten years later, in 1838, Italian chemist Raffaele Piria obtained salicylic acid. From salicylaldehyde. In 1860, German chemists Hermann Kolbe and Eduard Lautemann discovered a synthesis based on phenol and carbon dioxide. [3].

In 1839 German researchers also isolated salicylic acid from the meadow plant (*Filipendula ulmaria*, formerly known as *Serigaea ulmaria*). Their extract, when taken in high doses, caused digestive problems such as stomach irritation, bleeding, diarrhea, and even death [4].

In 1966, salicylic acid was obtained by microbial decomposition of naphthalene in a biosynthesis process by researchers from Kerr-McGee Oil Industries (now part of Andarko Petroleum) [4].

Acetylsalicylic acid was first obtained by Charles Gerhardt in 1853 by neutralization of salicylic acid with sodium (sodium salicylate) and acetyl chloride, but Felix Hoffman could not obtain it in pure and stable form until 1897.

According to the laws of that time, chemical compounds could not be patented, but it was possible to register a unique trademark, so the name "Aspirin" was invented ("A" from "acetyl", "spir" from the Latin name of the herb laburnum (*spiraea*), whose main ingredient is salicylic acid, "s" - the ending of the drug name).

Clinical trials of the drug lasted a year and a half, and on March 6, 1899, aspirin became a trademark of Bauer. The most popular drugs with the active ingredient Aspirin. From that moment on, the era of cheap, effective, and relatively harmless analgesics began.

Initially Aspirin was produced in the form of powder, later the production of acetylsalicylic acid in the form of tablets began, which greatly facilitated the reception of the patient drug and prevented the risk of overdose and its consequences. 11 years later, since 1915, acetylsalicylic acid began to be sold without prescription.

It is worth noting that the antipyretic effect of the drug was discovered much earlier than the analgesic and anti-inflammatory effects.

Currently, acetylsalicylic acid in industry is obtained in a multistage synthesis from toluene, which in turn is a large-tonnage industrial product. In the laboratory, acetylsalicylic acid is produced by the interaction of salicylic acid and acetic anhydride by esterification reaction in the presence of sulfuric acid.

1.6 Pharmacology and toxic effects of acetylsalicylic acid and salicylic acid

Since acetylsalicylic acid is a derivative of salicylic acid, after oral administration acetylsalicylic acid is partially converted to salicylic acid. Subsequent absorption of acetylsalicylic acid and salicylic acid from the gastrointestinal tract is fairly rapid. The maximum concentration of acid in blood plasma is reached 1.5-2 hours after a single dose.

The half-life of acetylsalicylic acid is on average 20 minutes. It is excreted as metabolites mainly through the kidneys, which is explained by its ability to dissolve in water. It also penetrates into the synovial fluid, breast milk (use during breast-feeding is contraindicated) and through the blood-brain barrier.

Acetylsalicylic acid belongs to the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Its anti-inflammatory effect is due to the fact that it directly and irreversibly reduces the activity of cyclooxygenase enzyme, inhibiting the formation of bioactive substances (prostaglandin and thromboxane precursors) from arachidonic acid,

which are mediators of inflammation. Thereby reducing the increased amount of blood in blood vessels, the permeability of small vessels, as well as limiting the energy supply of the inflammatory process (ATP production is inhibited). The antipyretic and analgesic effects are due to the influence on the subcortical centers of thermoregulation and pain sensitivity, as well as indirectly due to the peripheral action - reduction of prostaglandins. It has also been proved that it has anti-aggregant effect, i.e. it reduces the connection of platelets and erythrocytes, reducing their ability to adhere and stick (adhesion) to each other, as well as to the walls of blood vessels.

As previously mentioned acetylsalicylic acid is a derivative of salicylic acid, so its main metabolite in the human body is salicylic acid, which is formed through hydrolysis of acetylsalicylic acid in the liver and in the blood, it is also further metabolized in the liver.

Salicylic acid has an irritant effect; when ingested, this effect is directed at the gastric mucosa, which increases the risk of ulceration and bleeding in the upper gastrointestinal tract, and the decrease in prostaglandin formation reduces the protective effect in the gastrointestinal mucosa (ulcerogenic effect). Salicylic acid is toxic, with an estimated LD_{50} for humans of 1.75 g/kg, so it is recommended for external use. In addition, there is an increased risk of acute or chronic intoxication with salicylates. The lowest concentration of observed adverse effect for this condition is >150 mg/kg salicylate.

The first symptoms of acute poisoning are nausea, vomiting, tinnitus, visual disturbances, severe headache, later may be hyperactivity, which is quickly replaced by lethargy, fever, disorientation and seizures. In severe cases, acute renal and respiratory disorders may develop, the so-called "Salicylitis syndrome".

In chronic overdose, symptoms and clinical presentation become nonspecific, such as mild disorientation, altered mental status, increased body temperature, lack of oxygen, and decreased blood pressure.

1.7 Methods for Determining Salicylic Acid

As mentioned earlier, salicylic acid is aggressive to the gastric mucosa causing the risk of ulceration and bleeding, and when consumed in higher doses can lead to various physiological disorders. Therefore, the determination of salicylic acid is a very important aspect in the quality control of various forms of the drug acetylsalicylic acid.

Currently, several techniques for the determination of salicylic acid have been described, which include colorimetry, titrimetry, UV spectrophotometry, spectrofluorimetry, gas chromatography, direct potentiometry and high performance liquid chromatography (HPLC).

For example, the authors of the article [12] developed and tested a voltammetric method for determining salicylic acid in drugs and food products. The sample was extracted either with diethyl ether or ethanol-diethyl ether mixture and then repeatedly extracted with 0.015 M sodium hydrophosphate solution. The peak current was measured using a glass-carbon electrode at 0.85 V.

A simple and fast spectrophotometric method for determination of salicylic acid alone or in drugs was described in [13] based on complexation of salicylic acid with copper(II) acetate with formation of a stable yellowish-green complex at pH 5.5-6. The yellowish-green species have a maximum absorption at 730 nm. The Bouguer-Lambert-Beer law is observed in the concentration range of 0.2-4.0 mg/mL of salicylic acid, and the complex is stable for 30 h.

According to the article [14], there is also a known method for the determination of salicylic acid and its salts based on the formation of complex compounds with Fe(III) salts. In addition, free salicylic acid in drugs can be determined by this method. A mixture of ethyl and methyl alcohol is used to transfer the sample into solution. However, the maximum intensity and character of the coloring depends on the pH of the medium. In this way it is possible to determine not less than 0.03% of salicylic acid impurities [5].

However, according to the State Pharmacopoeia IV edition, the methods for determining salicylic acid in pharmaceutical substance and tablets of acetylsalicylic

acid are high performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometric method.

1.7.1 Basics of the HPLC method

HPLC is by far the most popular method of analysis.

The method is based on the contribution of common mixture components in a complex system of van der Waals (mostly intermolecular) interactions at the interface. The method of column chromatography, in which the mobile phase is a liquid (eluent) moving under pressure of 200 atmospheres or more through a chromatographic column filled with a stationary phase (sorbent) [9].

Due to the complexity of the objects under study, HPLC involves a preliminary separation of the initial complex mixture into relatively simple mixtures. The resulting simple mixtures are then analyzed (detected) by conventional physicochemical methods or by special methods developed for chromatography [6]. Thus, rapid mass transfer with high separation efficiency allows the use of HPLC for the separation and determination of substances in molecular or ionic form.

Currently, a variant of reversed-phase chromatography is used for drug analysis, i.e., a more polar mobile phase, such as a water-methanol, water-acetonitrile, or buffer solutions, acids, bases are used. And a less polar stationary phase, as which hydrophobic substances grafted onto silica gel are most often used.

1.7.2 Fundamentals of spectrophotometry

Spectrophotometric methods are by right one of the most reliable and accessible methods in analytical laboratories.

Spectrophotometry is a physical and chemical method based on the quantitative analysis of molecules depending on how much light is absorbed by the stained compounds. This method, which takes into account the absorption by molecules of the analyzed substance of monochromatic radiation in a wide range of wavelengths (visible, ultraviolet, infrared), is actively used to analyze various objects.

Spectral bandwidth (the range of colors the sample can handle), percentage of sample transmission, logarithmic absorption ranges of the sample, and sometimes percentage of reflectance measurement are Important characteristics of spectrophotometers.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Отчет по валидации №12

Отчет по валидации № 12

Наименование лаборатории:	Контрольно – аналитическая лаборатория УМП «Томскфармация»
Наименование методики анализа:	Методика определения салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии
Перечень используемых нормативных и информационных документов:	Государственная фармакопея Российской Федерации действующее издание; РМГ 61 -2010 «Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки». Note For Guidance On Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology (CPMP/ICH/381/95).- London, 2006.
Показатели качества результатов анализа были оценены:	на основе экспериментальных данных, полученных в период с 01.02.2023 – 15.05.2023
Цель валидации	Гарантировать, что аналитическая методика (далее – АМ) количественного определения родственной примеси салициловой кислоты в субстанции ацетилсалициловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее по тексту – ВЭЖХ) будет давать воспроизводимые и достоверные результаты.
Предмет валидации	Методика определения салициловой кислоты в субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ

Оборудование и материалы

В таблицах 1 и 2 приведено оборудование, которое будет использовано при проведении валидации АМ.

Таблица 1 – Средства измерений

№ п/п	Наименование	Серийный номер	Дата последней поверки (колибровки)	Дата следующей поверки (колибровки)
1	Высокоэффективный жидкостный хроматограф Милихром А-02 Фирма производитель ЗАО Институт хроматографии "ЭкоНова", г.Новосибирск	L25649451554	26.08.2022	25.08.2023
2	Дозатор пипеточный с диапазоном дозирования от 100 до 1000 мкл; фирма-производитель Thermo	BP 56985	22.07.2022	21.07.2023

	SCIENTIFIC, Россия			
3	Весы лабораторные электронные МВ 210-А, фирма-производитель ЗАО «Сартогосм», Россия	3456987	15.09.2022	14.09.2023
4	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	T 0102	22.11.2022	21.11.2024
5	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	T 0225	22.11.2022	21.11.2024

Таблица 2 – Вспомогательное оборудование

№ п/п	Наименование	Серийный номер
1	Ультразвуковая ванна	188432000

В таблицах 3-4 приведены реактивы, субстанция и вспомогательные вещества, которые использовались при проведении валидации АМ.

Таблица 3 – Реактивы

№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация	Дата изготовления	Голен до
1	Ацетонитрил; фирма-производитель ООО «Химмед Сибирь», г. Москва, Россия	ос. ч.	09.2022	09.2023
2	Ортофосфорная кислота; фирма-поставщик ООО «Химмедснаб», г. Томск, Россия	х.ч.	12.2020	12.2023
№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация	Дата изготовления	
3	Вода очищенная; фирма-производитель УМП «Томскфармация», г. Томск, Россия	Очищенная	Свежеприготовленная	

Таблица 6 – Субстанция

№ п/п	Наименование	№ серии	Дата изготовления, срок годности
1	Ацетилсалициловая кислота, субстанция	022069	12.05.2020 12.05.2024

Аналитическая методика

Количественное определение примеси в субстанции проводят методом ВЭЖХ.

Готовили: Испытуемый раствор. Раствор сравнения. Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы не менее 5 раз. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограммах раствора для проверки пригодности хроматографической системы выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки не менее 5000;
 - разрешение между пиками не менее 6,0;
 - фактор асимметрии не более 1,5;
 - относительное стандартное отклонение времени удерживания не должно превышать 5 %;
 - относительное стандартное отклонение площади пика не должно превышать 5 %.
- Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения не менее 3 раз.

Таблица 7 - Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см с октадецилсилилсиликагелем (С18), 5 мкм
Подвижная фаза	H ₃ PO ₄ : C ₂ H ₃ N:H ₂ O 1:200:300
Скорость подачи элюента	1,0 мл/мин
Температура колонки	20 °С
Объем вводимой пробы	2 мкл
Время удерживания АСК	3,3 мин
Время удерживания СК	4,6 мин

Проверка пригодности хроматографической системы

Таблица 8 – Параметры хроматографического пика салициловой кислоты при анализе раствора для проверки пригодности хроматографической системы

№ анализа	Время удерживания, мин	Площадь пика, е.о.п.*мкл	Эффективность, ТТ	Разрешение	Фактор асимметрии
1	4,7	1,098	5164	6,58	1,22
2	4,5	1,101	5222	6,89	1,09
3	4,8	1,099	5200	6,51	1,15
4	4,6	1,100	5151	6,47	1,45
5	4,4	1,090	5225	6,30	1,15
6	4,6	1,100	5158	6,51	1,24
Среднее значение	4,6	1,100 RSD = 1,6 %	5187	6,54	1,21
Требуемое значение	4,6±0,2	RSD ≤ 5 %	Не менее 5000	Не менее 6	Не более 1,5

Специфичность

Таблица 9 – Данные по времени выхода пика СК в разных испытуемых образцах

Наименование раствора	Время выхода пика СК, мин	Разрешение
Стандартный образец СК	4,6	6,15
Образец №1	4,6	6,15
Образец №2	4,5	6,09
Образец №3	4,6	6,20
Образец №4	4,7	6,24
Подвижная фаза	-	-

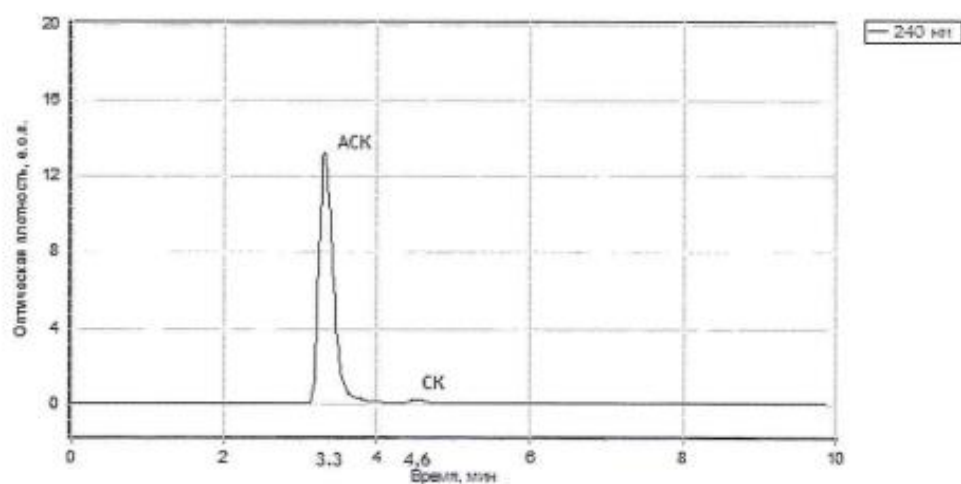


Рисунок 1 – Хроматограмма образца №1

Критерий приемлемости	На хроматограммах испытуемого раствора не должно быть наложений пика примеси на пик действующего вещества.	Удовл.
-----------------------	--	--------

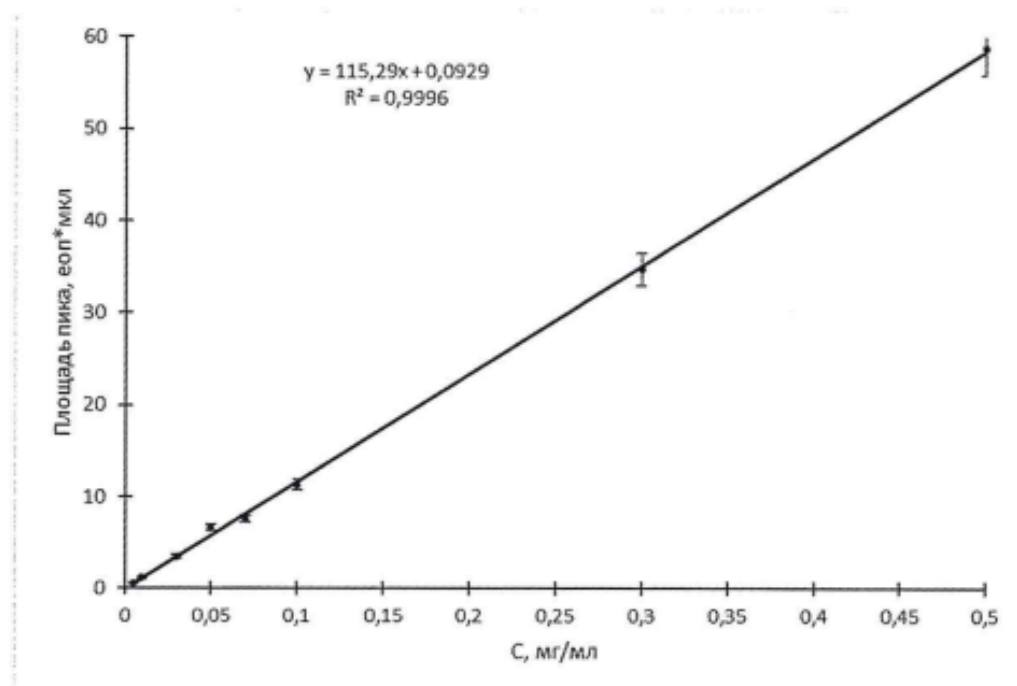
Линейность

Оценка линейности АМ проводилась анализом 3-х серий растворов сравнения, приготовленных с содержанием определяемых веществ 0,005, 0,01, 0,03, 0,05, 0,07, 0,1, 0,3 и 0,5 мг/мл. Каждый раствор был проанализирован не менее трех раз.

Таблица 10 – Результаты анализа 3-х серий модельных градуировочных растворов салициловой кислоты

Концентрация СК, мг/мл	Площадь пика СК, е.о.п.*мкл			
	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Среднее значение
0,005	0,576	0,574	0,573	0,574
0,010	1,128	1,130	1,128	1,129
0,030	3,490	3,485	3,489	3,489
0,050	6,647	6,651	6,650	6,649
0,070	7,605	7,610	7,609	7,608
0,100	11,300	11,296	11,299	11,298
0,300	34,696	34,695	34,693	34,694
0,500	58,799	58,801	58,800	58,800

Рисунок 2 – Усредненный градуировочный график зависимости площади пика СК от ее концентрации



Критерий приемлемости	Квадрат коэффициента корреляции должен быть не менее 0,9000	Удовл.
-----------------------	---	--------

Предел обнаружения

Таблица 11 – Данные для расчета ПО методики определения родственной примеси СК в фармацевтической субстанции АСК методом ВЭЖХ

Коэффициент чувствительности, S	115,29
Стандартное отклонение фонового сигнала, S_0	0,0194
ПО, мг/мл	0,0005

Диапазон измерений и значения показателей точности, правильности и внутрिलाбораторной прецизионности результатов анализа:

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрिलाбораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности P=0,95), $\pm\Delta_n$, %
0,005 – 0,05 мг/мл	13	14	28
0,05-0,1 мг/мл	9	9	19
0,1-0,5 мг/мл	4	5	10

Заключение: Валидация аналитической методики определения салициловой кислоты в субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ выполнена согласно отчету по валидации № 12.

В ходе валидации не обнаружено отклонений от установленных критериев приемлемости. Результаты всех валидационных тестов полностью соответствуют критериям приемлемости, заложенным в используемых нормативных документах. Аналитическая методика может использоваться для определения салициловой кислоты в субстанции ацетилсалициловой кислоты методом ВЭЖХ.

Утверждаю
Директор УМП «Томскфармация»



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Отчет по валидации №13

Отчет по валидации № 13

Наименование лаборатории:	Контрольно – аналитическая лаборатория УМП «Томскфармация»
Наименование методики анализа:	Методика определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии
Перечень используемых нормативных и информационных документов:	Государственная фармакопея Российской Федерации действующее издание; РМГ 61 -2010 «Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки». Note For Guidance On Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology (CPMP/ICH/381/95).- London, 2006.
Показатели качества результатов анализа были оценены:	на основе экспериментальных данных, полученных в период с 01.02.2023 – 15.05.2023
Цель валидации	Гарантировать, что аналитическая методика (далее – АМ) количественного определения родственной примеси салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии будет давать воспроизводимые и достоверные результаты.
Предмет валидации	Методика определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии

Оборудование и материалы

В таблицах 1 и 2 приведено оборудование, которое будет использовано при проведении валидации АМ.

Таблица 1 – Средства измерений

№ п/п	Наименование	Серийный номер	Дата последней поверки (колибровки)	Дата следующей поверки (колибровки)
1	Спектрофотометр Agilent Technologies Cary 60-UV-Vis Фирма Фирма "Agilent Technologies Bayan Lepas Free", Малайзия	E659461545	26.08.2022	25.08.2023
2	Дозатор пипеточный с диапазоном дозирования от 100 до 1000 мкл; фирма-производитель Thermo SCIENTIFIC, Россия	BP 56985	22.07.2022	21.07.2023
3	Весы лабораторные электронные	3456987	15.09.2022	14.09.2023

1

	МВ 210-А, фирма-производитель ЗАО «Сартогосм», Россия			
4	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	Т 0102	22.11.2022	21.11.2024
5	Гигрометр психрометрический; фирма-производитель ЧАО «Стеклоприбор», Украина	Т 0225	22.11.2022	21.11.2024

Таблица 2 – Вспомогательное оборудование

№ п/п	Наименование	Серийный номер
1	Ультразвуковая ванна	188432000

В таблицах 3-4 приведены реактивы, субстанция и вспомогательные вещества, которые использовались при проведении валидации АМ.

Таблица 3 – Реактивы

№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация	Дата изготовления	Годеи до
1	Спирт этиловый; фирма поставщик АО «Аминосиб», г. Ишим, Россия	х.ч.	02.2023	-
2	Железоаммонийные квасцы, фирма—поставщик АО «Вектон», Россия	чда	08.2022	08.2023
№ п/п	Наименование реактива/Производитель (или поставщик)	Квалификация	Дата изготовления	
3	Вода очищенная; фирма-производитель УМП «Томскфармация», г. Томск, Россия	Очищенная	Свежеприготовленная	

Таблица 6 – Субстанция

№ п/п	Наименование	№ серии	Дата изготовления, срок годности
1	Ацетилсалициловая кислота, таблетки	0465915	27.09.2022 27.09.2026

Аналитическая методика

Определение примеси в таблетках проводят методом спектрофотометрии.

Готовили: Испытуемый раствор. Раствор сравнения. Раствор стандартного образца салициловой кислоты.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца салициловой кислоты при максимуме поглощения 290 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Таблица 7 – Условия спектрофотометрического определения

Спектрофотометр	Agilent Cary 60 UV-Vis
Растворитель	H ₂ O: H ₅ OH: NH ₄ Fe(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O
Длина оптического пути	10 мм
Длина волны	от 220 до 350 нм
Длина волны максимума поглощения (λ) СК	296 нм

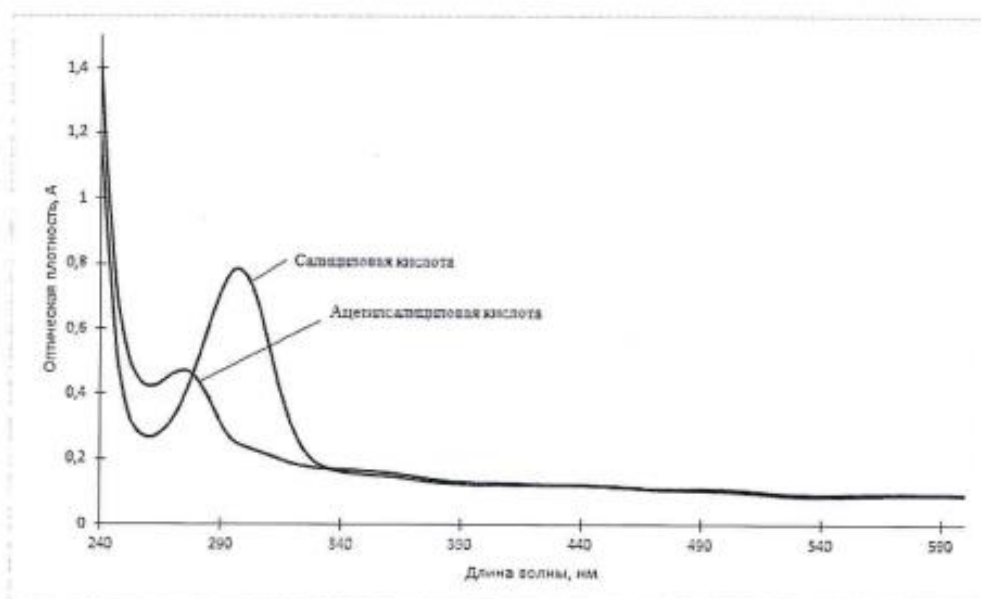


Рисунок 1 – Спектр поглощения стандартного образца СК и испытуемого раствора АСК

Линейность

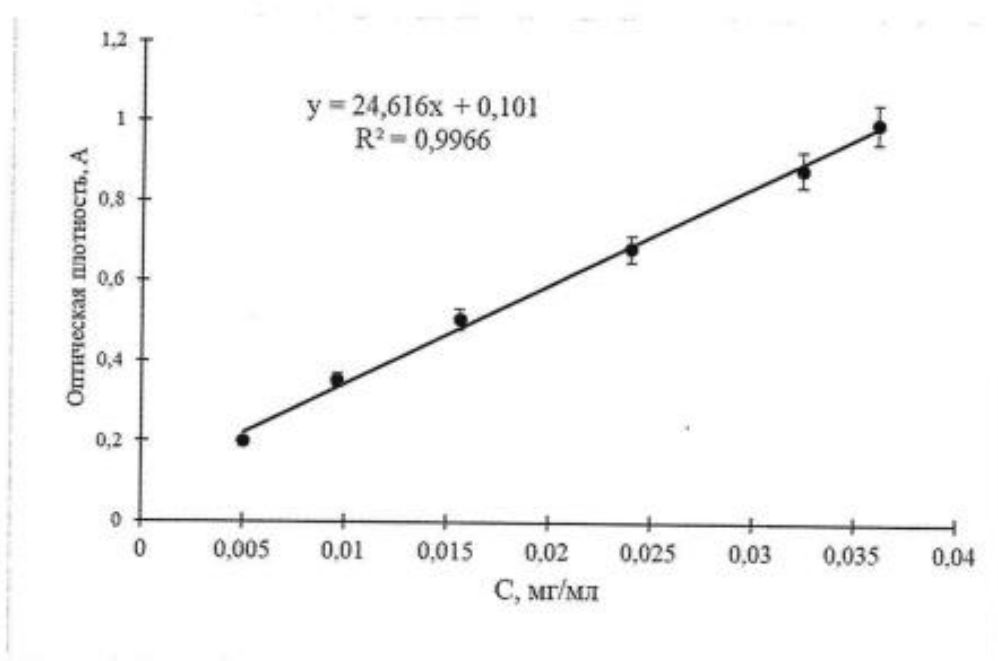
Оценка линейности АМ проводилась анализом 3-х серий растворов сравнения, приготовленных с содержанием определяемых веществ 0,005; 0,01; 0,015; 0,024; 0,032; 0,04 мг/мл. Каждый раствор был проанализирован не менее трех раз.

Таблица 10 – Результаты анализа 3-х серий модельных градуировочных растворов салициловой кислоты

Концентрация СК, мг/мл	Оптическая плотность, А			
	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Среднее значение

0,005	0,202	0,200	0,200	0,201
0,010	0,355	0,354	0,353	0,354
0,015	0,500	0,508	0,510	0,506
0,024	0,690	0,685	0,684	0,683
0,032	0,889	0,885	0,878	0,884
0,04	0,994	0,999	0,998	0,997

Рисунок 2 – Усредненный градуировочный график зависимости площади пика СК от ее концентрации



Критерий приемлемости	Квадрат коэффициента корреляции должен быть не менее 0,9000	Удовл.
-----------------------	---	--------

Предел обнаружения

Таблица 11 – Данные для расчета ПО методики определения родственной примеси СК в фармацевтической субстанции АСК методом спектрофотометрии

Коэффициент чувствительности, S	24,616
Стандартное отклонение фонового сигнала, S ₀	0,0102
ПО, мг/мл	0,001

Диапазон измерений и значения показателей точности, правильности и внутрिलाбораторной прецизионности результатов анализа:

Диапазон измерений	Показатель повторяемости, σ_r^* , %	Показатель внутрिलाбораторной прецизионности, σ_R^* , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\Delta_n$, % отн
0,005 – 0,015 мг/мл	14	15	30
0,015 – 0,04 мг/мл	11	11	22

Заключение: Валидация аналитической методики определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии выполнена согласно отчету по валидации № 13.

В ходе валидации не обнаружено отклонений от установленных критериев приемлемости. Результаты всех валидационных тестов полностью соответствуют критериям приемлемости, заложенным в используемых нормативных документах. Аналитическая методика может использоваться для определения салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты методом спектрофотометрии.

Утверждаю
Директор УМП «Томскфармация»

