

VALIDATION OF THE METHOD FOR DETERMINING IODIDE IONS IN SOLUTIONS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

R. Karzhaubayeva*, S. Turganbay, Y. Sakhipov, Z. Ashimkhanova, G. Baigaipova, A. Kurmanaliyeva

JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, Kazakhstan

*E-mail: karzhaubayeva@mail.ru

Abstract. Introduction. The article is devoted to the validation of the analytical method for the determination of iodide ions in solutions by capillary electrophoresis. This concept represents the entire part of analytical chemistry, especially in the field of drug quality control, where the sensitivity and specificity of the method are of crucial importance. The relevance of the study is due to the need for accurate and reliable quantitative analysis of iodide ions in solution, including dosage forms, and complies with international requirements (ICH Q2 (R1)) for the validation of analytical procedures. The objective of this validation was to determine the validation characteristics of the method for determining iodide ions in solutions by capillary electrophoresis.

Results and discussion. The article describes in detail the validation parameters: accuracy, repeatability, limit of quantification, linearity and working range, which increases the practical value of the validation results of this method. It was established that the limit of quantitative determination is 2.6 mg/l, the working range of the method is in the range from 2.6 mg/l to 240 mg/l, the correlation coefficient is 0.9999. Conclusion. The work uses international ICH standards and internal company procedures. Linearity is observed for the entire studied range from 0 to 200 mg/l. High sensitivity of the method (2.6 mg/l) and linearity ($R^2 = 0.9999$) are proven. The method fully meets its purpose, is successfully used in the analysis of medicinal preparations, and the possibility of replacing potentiometric titration with a more accurate method has been demonstrated. The methodology has practical significance in the context of quality control.

Key words: validation, capillary electrophoresis, substance, medicinal product.

Karzhaubayeva Roza Askarovna	Candidate of Technical Sciences, Head of the Contral Analytical laboratory; E-mail: karzhaubayeva@mail.ru
Turganbay Seitghan	PhD, Head of the Laboratory of New Substances and Materials; E-mail: turganbay.s@gmail.com
Sakhipov Yermek Narimanovich	Master of Engineering Sciences, Senior Researcher of the Control Analytical Laboratory; E-mail: Sakhipov108@mail.ru
Ashimkhanova Zauresh Saidakhmetovna	Senior Researcher of the Contral Analytical laboratory; E-mail: A_zauresh.72@mail.ru
Baigaipova Gulshat Kuanbekovna	Senior Researcher of the Contral Analytical laboratory; E-mail: baigaipovag@mail.ru
Kurmanaliyeva Assel Rakhimovna	Master of Engineering Sciences, Senior Researcher of the Contral Analytical laboratory; E-mail: wasilek.07@mail.ru

Citation: Karzhaubayeva R., Turganbay S., Sakhipov Y., Ashimkhanova Z., Baigaipova G., Kurmanaliyeva A. Validation of the method for determining iodide ions in solutions by capillary electrophoresis. *Chem. J. Kaz.*, 2025, 3(91), 25-33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-3.2710-1185.31>

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИОДИД ИОНОВ В РАСТВОРАХ
МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА**

**Р.А. Каржаубаева*, С. Турганбай, Е.Н. Сахипов,
З.С. Ашимханова, Г.К. Бауғаипова, А.Р. Курманалиева**

АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» Алматы, Казахстан

*E-mail: karzhaubayeva@mail.ru

Резюме. *Введение.* Статья посвящена валидации аналитической методики определения иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза. Это направление представляет собой важную часть в аналитической химии, особенно в области контроля качества лекарственных средств, где чувствительность и специфичность метода имеют решающее значение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью точного и достоверного количественного анализа иодид-ионов в растворе, включая лекарственные формы, и соответствует международным требованиям Руководство Международного совета по гармонизации (ICH) по валидации аналитических методик, где «R1» означает «Редакция 1» (пересмотренная редакция) (ICH Q2 (R1)) к валидации аналитических процедур. *Цель данной валидации* состояла в определении валидационных характеристик методики определения иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза. Результаты и обсуждение. В статье подробно описаны параметры валидации: правильность, повторяемость, предел количественного определения, линейность и рабочий диапазон, что повышает прикладную ценность результатов валидации данной методики. Установлено, что предел количественного определения составляет 2.6 мг/л, рабочий диапазон метода находится в интервале от 2.6 мг/л до 240 мг/л, коэффициент корреляции 0.9999. *Заключение.* В работе применены международные стандарты ICH и внутренние процедуры предприятия. Линейность соблюдается для всего исследованного диапазона от 0 до 200 мг/л. Доказана высокая чувствительность метода (2.6 мг/л) и линейность ($R^2 = 0.9999$). Методика полностью отвечает своему назначению, успешно используется при анализе лекарственных препаратов, продемонстрирована возможность замены потенциометрического титрования более точным методом. Методика имеет практическую значимость в рамках контроля качества иодсодержащих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: валидация, капиллярный электрофорез, субстанция, лекарственный препарат.

<i>Каржаубаева Роза Аскаровна</i>	<i>Кандидат технических наук</i>
<i>Турганбай Сейтжан</i>	<i>PhD</i>
<i>Сахипов Ермек Нариманович</i>	<i>Магистр технических наук</i>
<i>Ашимханова Зауреш Сайдахметовна</i>	<i>Старший научный сотрудник</i>
<i>Бауғаипова Гулшат Куанбековна</i>	<i>Старший научный сотрудник</i>
<i>Курманалиева Асель Рахимовна</i>	<i>Магистр технических наук</i>

1. Введение

В соответствии с рекомендациями ICH и ведущих фармакопей аналитические методики должны быть валидированы. Статья посвящена валидации аналитической методики определения иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза. Это направление представляет собой важную часть в аналитической химии, особенно в области контроля качества лекарственных средств, где чувствительность и специфичность метода имеют решающее значение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью точного и достоверного количественного анализа иодид-ионов в растворе, включая лекарственные формы, и

соответствует международным требованиям (ICH Q2 (R1)) к валидации аналитических процедур. В связи с этим, цель данной валидации состояла в определении валидационных характеристик методики TP-CA-004 «Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза Agilent 1600» [1], обеспечение документального подтверждения того, что процедура соответствует своему предназначению.

Капиллярный электрофорез универсальный метод, обеспечивающий разделение и количественное определение заряженных частиц с исключительной эффективностью и разрешением. Производительность, надежность и простота использования сочетаются в приборе Agilent с высоконадежной системой контроля и регулировки давления. Капиллярный электрофорез метод, где разделение основано на подвижности ионов в электрическом поле, поэтому данный метод идеально подходит для разделения заряженных соединений, которые зачастую проблематично разделить методом ВЭЖХ. Детектор с диодной матрицей значительно увеличивает чувствительность системы. Благодаря высокой эффективности и разрешающей способности, скорости анализа и минимальным затратам образца и реактивов, капиллярный электрофорез стал, признанным методом для анализа заряженных, ионизованных или полярных соединений. Универсальность метода находит применение в различных областях: от разработки лекарственных средств до контроля за качеством и анализа ионного состава.

В ходе валидации были исследованы следующие характеристики: правильность, повторяемость, предел количественного определения, рабочий диапазон и линейность при анализе иодид ионов в растворах.

2. Экспериментальная часть

Валидацию выполняли на приборе капиллярного электрофореза Agilent, тип G1600AX (Agilent Technologies, США) с использованием диодно-матричного детектора.

Анализ провели при следующих параметрах:

- капилляр с внутренним диаметром 50.0 мкм;
- длиной 56.0 см;
- буферный раствор pH 9.3;
- температура кассеты 25 °C;
- предварительная подготовка капилляра включала: промывку 3 мин 0.1 н NaOH; затем 3 мин буферным раствором pH 9.3;
- при давлении 900 мбар (90 кПа);
- проба вводилась пневматически (50 мбар (5 кПа), 10 с);
- полярность отрицательная;
- напряжение -30 кВ;
- детектирование проводили по полосе поглощения (длина волны) - 226 нм.

Работа на приборе выполнялась согласно руководству, инструкции, стандартной операционной процедуре SOP-EQ-037 «Эксплуатация системы капиллярного электрофореза Agilent 1600» [2-4]. В качестве стандартного

образца использовали ГСО 9426-2009 иодид ионов, производитель Санкт-Петербург. Растворы готовили таким образом, чтобы концентрация попадала в рабочий диапазон аналитического метода (0-200 мг/л).

Методическая процедура была валидирована согласно стандартной операционной процедуре SOP-GE-004 «Валидирование аналитических методов» [5]. Требования по валидации аналитических методов опубликованы в ICH руководстве Q2 (R1) (CPMP/ICH/381/95) [6-8]. В соответствии с SOP-GE-004 были выбраны следующие параметры ревалидации и соответствующие критерии приемлемости: правильность (систематическая ошибка), повторяемость, предел количественного определения (LOQ) и рабочий диапазон.

Описание процесса валидации:

- Был приготовлен раствор ГСО иодид ионов 200 мг/л для валидации: готовили разбавлением 5 мл раствора ГСО (9426-2009) в мерной колбе до 25 мл по инструкции производителя.
- Был использован буферный раствор Agilent с pH-9.3 (состав буфера тетраборат натрия 0,05 моль/л для капиллярного электрофореза).
- Были записаны электрофореграммы приготовленного раствора ГСО иодид ионов 200 мг/л в шести повторях.
- Был определен уровень шума для раствора ГСО иодид ионов 200 мг/л.
- Были рассчитаны среднее значение, стандартное отклонение для площади пика и концентрации, а также отношение сигнал/шум.
- Был определен рабочий диапазон.

3. Результаты и обсуждение

Правильность

Параметр «правильность» методической процедуры определяли путем анализа ГСО с известным паспортным содержанием аналита. Проводили определение иодид иона ГСО с концентрацией 200 мг/л в шести повторях. Площадь пика определяли из электрофореграмм, вносили в таблицу 1. Концентрация иодид ионов определялась автоматически с помощью программного обеспечения Agilent Chemstation, либо можно по формуле 1. Рассчитывали среднее значение и его отклонение от истинного значения.

$$C_x = \frac{100 \times S_x}{S_o} \quad (1)$$

где:

C_x - концентрация раствора образца, мг/л

S_x - площадь пика раствора образца

S_o - площадь пика стандартного раствора иодида с концентрацией 100 мг.

Критерии принятия правильности по концентрации должна быть в интервале $\pm 3 \%$ от истинного значения 200 мг/л.

Таблица 1 - Результаты оценки правильности

№	Площадь S, мЕА*сек.	Концентрация С, мг/л
1	690.96	196.83
2	696.44	198.39
3	700.49	199.54
4	703.86	200.50
5	704.53	200.69
6	708.41	201.80
Среднее значение	700.78	199.63
Истинное значение	-	200.00
Правильность	-	-0.37 (-0.19 %)

Из результатов в таблице 1 видно, что параметр «правильность» (систематическая погрешность) метода составляет -0.37 мг/л или -0.19 %.

Это значение находится в границах установленных в валидационном плане VP-PCM-004 "Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза" [9].

Повторяемость

Параметр «повторяемость» была определена аналогичным путем. Проводили определение иодид иона ГСО с концентрацией 200 мг/л в шести повторях.

Площадь пика определяли из электрофореграмм и вносили в таблицу 2. Концентрация иодид ионов определялась автоматически с помощью программного обеспечения Agilent Chemstation. Среднее значение и СКО для единичного определения рассчитывали с использованием валидированной Excel таблицы CS-PCM-002, либо можно по формуле 2:

$$СКО = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad (2)$$

где: x_i – отдельное измерение;

$\bar{x}$ – среднее значение;

n – объём выборки.

Согласно требованиям методики поверки и ICH Q2 (R1) (CPMP/ICH/381/95) критерии принятия правильности по концентрации составляет ± 3 % от истинного значения концентрации иодид ионов ГСО 200 мг/л. Критерии принятия повторяемости характеризуются значением СКО и не должны превышать ± 4 % для площади пика и ± 3 % для значения концентрации иодид ионов. Результаты определения параметра «повторяемость» приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты оценки повторяемости

№	Площадь S, мЕА*сек.	Концентрация С, мг/л
1	690.96	196.83
2	696.44	198.39
3	700.49	199.54
4	703.86	200.50
5	704.53	200.69
6	708.41	201.80
Среднее значение	700.78	199.63
Истинное значение	-	200.00
СКО	6.28 (0.90 %)	1.79 (0.89 %)

Из результатов в таблице 2 видно, что СКО по концентрации иодид иона составляет 0.89 % и по площади пика 0.90 %, т.е. они полностью удовлетворяют критериям принятия VP-PCM-004 "Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза".

Предел количественного определения (LOQ)

Параметр «предел количественного определения» был определен путем сравнения сигнала и шума. С использованием программного обеспечения Agilent Chemstation. Критериями принятия данного параметра можно считать соотношение сигнал/шум 10:1.

Сигнал в соответствии с отчетами прибора составляет 77 mAU (milli Absorbance Unit - единица поглощения в милли; единица измерения оптической плотности), а шум менее 0.1 mAU (ASTM). Минимальная концентрация LOQ должна превышать шум в 10 раз, т.е. быть равной или больше 1 mAU. Сигнал 77 mAU соответствует 200 мг/л, соответственно 1 mAU составляет 2.6 мг/л.

Был определен предел количественного определения путем сравнения сигнала и шума, нижний предел составляет 2.6 мг/л.

Рабочий диапазон

Оптимальный рабочий диапазон метода выбран экспериментальным путём.

По результатам экспериментального определения оптимального рабочего диапазона нам удалось установить, что наиболее эффективным рабочим диапазоном концентраций для данного метода является концентрации иодид ионов от 2.6 мг/л до 240 мг/л. Верхней границей рабочего диапазона является 120 % от максимальной концентрации, определенной экспериментально в пределах линейной зависимости.

Определили рабочий диапазон метода находится в интервале от 2.6 мг/л до 240 мг/л.

Линейность

Линейность методической процедуры была определена путем анализа 5 различных концентраций, начиная от бланка (вода) и далее от 40 мг/л до 200 мг/л, в котором соблюдается линейная зависимость площадей пиков от

концентраций иодид ионов калибровочных растворов. С помощью программы Origin построен график линейной зависимости, рассчитан коэффициент корреляции и параметры линейного уравнения $y=a+b \cdot x$. Калибровочная прямая приведена на рисунке 1.

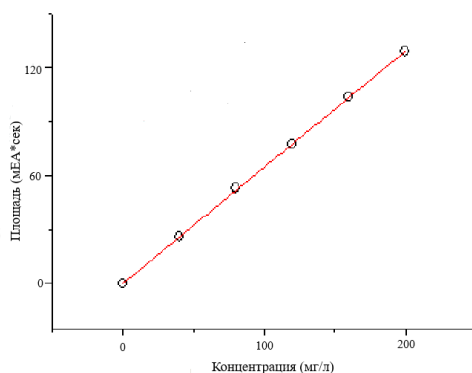


Рисунок 1 – Калибровочная кривая.

Коэффициент корреляции 0.9999.

Линейность соблюдается для всего исследованного диапазона от 0 до 200 мг/л.

Результаты проведенной валидации приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты валидации методики определения иодид ионов методом капиллярного электрофореза.

Параметр	Характеристика	Результат
Правильность	%	-0.19
Повторяемость	%	0.89
Предел количественного определения	мг/л	2.6
Рабочий диапазон	мг/л	2.6 - 240
Линейность	-	$R^2 = 0.9999$

Результаты проведенной валидации приведены в отчете по валидации VR-PCM-004 [10], а практические аспекты работ по валидации аналитических методик [11-12]. В статье подробно описаны параметры валидации: правильность, повторяемость, предел количественного определения, линейность и рабочий диапазон, что повышает прикладную ценность результатов валидации данной методики.

Данная валидированная методика успешно используется при проведении исследования количественного определения иодид ионов во

всех разработанных в Научном центре лекарственных субстанциях и препаратах.

4. Заключение

Проведена валидация методики «Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза Agilent 1600». В работе применены международные стандарты ICH и внутренние процедуры предприятия. Установлено, что методическая процедура TP-CA-004 "Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза" [12], пригодна для количественных исследований, так как полностью соответствует спецификациям. Данный метод показал высокую точность и надежность результатов. Установлено, что предел количественного определения составляет 2.6 мг/л, рабочий диапазон метода находится в интервале от 2.6 мг/л до 240 мг/л, коэффициент корреляции 0.9999. Доказана высокая чувствительность метода (2.6 мг/л) и линейность ($R^2 = 0.9999$). Линейность соблюдается для всего исследованного диапазона от 0 до 200 мг/л.

Таким образом, использование метода капиллярного электрофореза для количественного определения иодид-иона является более надежным и быстрым по сравнению с методом потенциометрического титрования, что делает его более конкурентоспособным [13-14]. Методика полностью отвечает своему предназначению, успешно используется при анализе лекарственных препаратов.

Финансирование: по программе BR24992760 2024-2026 гг. «Разработка потенциатора антимикробного действия комбинаций антибиотиков, для эффективной терапии заболеваний, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью».

Конфликт интересов: в работе отсутствует конфликт интересов между авторами.

КАПИЛЛЯРЛЫ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ ӘДІСІМЕН ЕРІТІНДІЛЕРДЕГІ ИОДИД ИОНДАРЫН АНЫҚТАУ ӘДІСТЕМЕСІН ВАЛИДАЦИЯЛАУ

Р.А. Каржаубаева, С. Тұрғанбай, Е.Н. Сахипов,
З.С. Ашимханова, Г.К. Баиғанова, А.Р. Құрманалиева*

«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан

**E-mail: karzhaubayeva@mail.ru*

Түйіндемe. *Kіріспе.* Мақала капиллярлық электрофорез әдісімен ерітінділердегі иодид иондарын анықтаудың аналитикалық әдісін тексеруге арналған. Бұл бағыт аналитикалық химияда, әсіресе дәрілік заттардың сапасын бақылау саласында ерекше орын алады, мұнда әдістің сезімталдығы мен ерекшелігі өте маңызды. Зерттеудің өзектілігі дәрілік формаларды қоса алғанда, ерітіндідегі йодид иондарын дәл және сенімді сандық талдау қажеттілігіне байланысты және аналитикалық процедураларды валидациялауға қойылатын халықаралық талаптарға (ICH Q2 (R1)) сәйкес келеді. Бұл валидацияның мақсаты капиллярлық электрофорез әдісімен ерітінділердегі иодид иондарын анықтау әдістемесінің валидациялық сипаттамаларын анықтау болды. *Нәтижелер және талқылау.* Мақалада валидация параметрлері егжей-тегжейлі сипатталған: дұрыстығы, қайталануы, сандық шегі, сызықтығы және жұмыс ауқымы, бұл осы әдістеменің валидация нәтижелерінің қолданбалы мәнін арттырады. Сандық анықтау шегі 2.6 мг/л, әдістің жұмыс диапазоны 2.6 мг/л-ден 240 мг/л-ге

дейінгі аралықта, корреляция коэффициенті 0,9999 екендігі анықталды. Қорытынды. Жұмыста ICH халықаралық стандарттары және кәсіпорынның ішкі процедуралары қолданылады. Сызықтық 0-ден 200 мг/л-ге дейінгі барлық зерттелген диапазон үшін сақталады. әдістің жоғары сезімталдығы (2,6 мг/л) және сызықтық ($R^2 = 0.9999$) дәлелденді. Әдістеме өзінің мақсатына толық жауап береді, дәрілік заттарды талдауда сәтті қолданылады, Потенциометриялық титрлеуді дәлірек әдіспен ауыстыру мүмкіндігі көрсетілген. Құрамында иоды бар дәрілік заттардың сапасын бақылауда әдістеменің практикалық маңызы зор.

Түйін сөздер: валидация, капиллярлы электрофорез, субстанция, дәрілік заттар.

<i>Каржаубаева Роза Аскарвна</i>	<i>Техника ғылымдарының кандидаты</i>
<i>Тұрғанбай Сейтжан</i>	<i>PhD</i>
<i>Сахипов Ермек Нариманович</i>	<i>Техника ғылымдарының магистрі</i>
<i>Ашимханова Зауреш Сайдахметовна</i>	<i>Аға ғылыми қызметкер</i>
<i>Багаипова Гулшат Қуанбековна</i>	<i>Аға ғылыми қызметкер</i>
<i>Қурманалиева Асель Рахимовна</i>	<i>Техника ғылымдарының магистрі</i>

Список литературы

1. Каржаубаева Р.А. Методическая процедура «Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза». **2022**, ред.7, 14 с.
2. Voloshuk A.M. Guideline to capillary electrophoresis. Moscow, **1996**, 111 p.
3. Инструкция по эксплуатации системы капиллярного электрофореза, выпускаемой фирмой Agilent Technologies. **2000**, 191 с.
4. Каржаубаева Р.А. Эксплуатация системы капиллярного электрофореза Agilent 1600. **2023**, ред.7, 14 с.
5. Сабитов А.Н. Валидирование аналитических методов. **2013**, ред.3, 28 с.
6. Валидирование аналитических методик: текст и методология. ICH Q2. **2005**, 16 с. <https://pharmadviser.ru/document/tr3569/>.
7. European Pharmacopeia. 7th. edition. – Strasburg: European Union. 2011, Vol.1. 77-82.
8. Magnusson B. and Örnemark U. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. **2014**, www.eurachem.org.
9. Каржаубаева Р.А. Валидационный план «Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза». **2016**, ред.2, 16 с.
10. Каржаубаева Р.А. Валидационный отчет «Анализ содержания иодид ионов в растворах методом капиллярного электрофореза». **2016**, ред.2, 16 с.
11. Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Береговых В.В. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик. Фармация. **2008**, № 7, 9-14.
12. Береговых В. В. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. Москва. Литтерра. **2008**, 132 с.
13. Адаменко Г.В., Марцинкевич А.Ф. Валидация методик количественного определения бриллиантового зеленого и йода кристаллического в спиртосодержащих антисептических лекарственных средствах. Вестник ВГМУ. **2020**, Т.19, №2, 89-95. DOI: 10.22263/2312-4156.2020.2.89.
14. Полковникова Ю.А., Корянова К.Н., Сливкин А.И., Тульская У.А., Сенченко С.П. Разработка и валидация методики количественного определения фенибута в микрокапсулах. Химико-фармацевтический журнал. **2018**, Т.52, № 9. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-56-60.