

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Teorie a praxe lékopisné kontroly jakosti léčiv a pomocných látek VII. Porovnávací barevné roztoky Evropského lékopisu (Ph. Eur.)*

Theory and practice of pharmacopoeial control of the quality of drugs and excipients VII. The colour reference solutions of the European pharmacopoeia (Ph. Eur.)

Jan Šubert • Jozef Kolář • Jozef Čižmárik

Došlo 19. prosince 2017 / Přijato 3. ledna 2018

Souhrn

Výpočty z údajů tří různých pracovišť shodně ukazují, že rozdíly barevnosti ΔE (CIELAB) některých porovnávacích barevných roztoků Ph. Eur. s nízkou barevností a čišťené vody jsou příliš malé. Důsledkem toho je chybavost při použití těchto roztoků k vizuálnímu hodnocení barevnosti tekutin. Řešení problému v Ph. Eur. předpokládá zavedení instrumentálního hodnocení barevnosti do tohoto lékopisu.

Klíčová slova: Ph. Eur. • porovnávací barevné roztoky • rozdíl barevnosti • CIELAB • vizuální hodnocení • instrumentální měření

Summary

Data calculations of three different workplaces consistently show that the difference in colour ΔE (CIELAB) of some colour reference solutions according to Ph. Eur. with small colour and purified water are too small. As a result, there is failure with use of these solutions for visual assessment of the coloration of the liquids. Solving the problem in Ph. Eur. presupposes the introduction of instrumental colour evaluation into this pharmacopoeia.

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (✉)

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Ústav aplikované farmacie
Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Katedra
lekárstva a sociálnej farmácie

J. Šubert

Dušínova 1512/42, 664 34 Kuřim

J. Čižmárik

Univerzita Komenského v Bratislave
Farmaceutická fakulta
Katedra farmaceutickej chémie

*Část VI: Čes. slov. Farm. 2006; 55, 189–191.

Key words: Ph. Eur. • colour reference solutions • colour difference • CIELAB • visual assessment • instrumental measurement

Barevnost roztoků je jedním z významných ukazatelů čistoty léčiv a farmaceutických pomocných látek. K hodnocení zbarvení tekutin předepisují Ph. Eur.¹⁾ (a tedy i Český lékopis) a další lékopisy mimo EU porovnávací barevné roztoky, což jsou v Ph. Eur. definované směsi vodných roztoků chloridu železitého, chloridu kobaltnatého a síranu měďnatého. Porovnávací barevné roztoky s vizuálním hodnocením barevnosti patří k tradičním postupům lékopisné kontroly jakosti léčiv. Jejich použití v praxi však není u nízkých intenzit barevnosti bez problémů. Na některé z nich bylo poukázáno ve studii²⁾. Náš příspěvek upozorňuje na nedostatečné rozdíly barevnosti nejméně koncentrovaných porovnávacích barevných roztoků Ph. Eur. a čišťené vody a jejich důsledky. Na problém charakterizovaný nízkými hodnotami rozdílů barevnosti ΔE v barevném prostoru CIELAB³⁾ vyčíslenými z výsledku instrumentálního měření barevnosti těchto roztoků bylo upozorněno již dříve⁴⁾. Hodnoty ΔE uvedené v citované práci jsou přitom v dobré shodě s výsledky výpočtů z údajů jiných autorů publikovanými v posledních letech (tab. 1). Míra shody hodnot ΔE pro tytéž porovnávací barevné roztoky Ph. Eur. s nízkou barevností získaných z jejich měření různými skupinami autorů a shrnutých v tabulce 1 ukazuje, že výpočet trichromatických souřadnic barevného prostoru CIELAB s použitím různých zdrojů světla normalizovaných CIE (Commission Internationale de l'Eclairage)³⁾ nemusí při jejich podobnosti vést k rozdílným výsledkům (autoři^{2, 5)} uvažovali světlo D65 s ekvivalentní teplotou chromatičnosti 6504K, v práci⁴⁾ bylo použito světlo C s ekvivalentní teplotou chromatičnosti 6774K).

Názory na nejmenší hodnoty ΔE popisující barevnost spolehlivě rozlišitelnou lidským okem nejsou dosud jednotné. Ve starších pracích lze nalézt hodnoty v jednotkách NBS blízkých jednotkám CIELAB $\Delta E = 3^6)$, ale i $\Delta E = 1$ (CIELAB)⁷⁾. V novějších pracích pak spíše hodnotu $\Delta E = 1,5$,

Tab. 1. Rozdíly barevnosti ΔE (CIELAB) některých porovnávacích barevných roztoků Ph. Eur. a čištěné vody

Roztok Ph. Eur.				Literatura
H ₉	H ₈	H ₇	HŽ ₇	
0,7	1,0	1,4	1,4	2*
0,7	Nebyl měřen	1,5	1,4	4
0,6	0,9	1,5	1,4	5*

*Hodnoty ΔE byly vypočteny z hodnot souřadnic porovnávacích barevných roztoků

Ph. Eur. L^* , a^* , b^* v barevném prostoru CIELAB uvedených v citované práci podle $\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$.

resp. $\Delta E > 1,5$ ⁸⁾. Podle autorů⁹⁾, kteří se odvolávají na experimentálně ověřenou statistiku, rozdíly $\Delta E < 1$ nelze vizuálně rozlišit a rozdíly $1 < \Delta E < 2$ rozliší pouze zkušený pozorovatel. Porovnáme-li s těmito hodnotami údaje v tabulce 1 je zřejmé, proč jsou při vizuálním hodnocení barevnosti s použitím nejslabších porovnávacích barevných roztoků Ph. Eur. v lékopisné kontrole jakosti léčiv spojeny obtíže. Srovnání vysvětluje i vysokou chybovost při hodnocení barevnosti nejslabších porovnávacích barevných roztoků Ph. Eur. deseti zkušenými analytickými chemiky popsanou ve studii²⁾, zejména při hodnocení podle Ph. Eur. metodou I. Jako řešení této situace se nabízí především u nejméně zbarvených porovnávacích roztoků Ph. Eur., jako H₉ a H₈ a dalších s ΔE (CIELAB) $\leq 1,5$ či ΔE (CIELAB) $\leq 2,0$ mezi nimi a čištěnou vodou, tedy v zóně zvýšené chybovosti lidského oka, nahradit v Ph. Eur. vizuální pozorování instrumentálním měřením barevnosti. Jeho základy se zřetelem k možnému využití v Ph. Eur. byly popsány autory¹⁰⁾ a předběžně byl formulován i text možného znění zkoušky s použitím instrumentálního měření barevnosti²⁾. To již je zařazeno v americkém a čínském lékopisu²⁾, dosud však ne v Ph. Eur.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe 2017; s. 22–23. <http://online6.edqm.eu/ep902/> (06. 12. 2017).
2. **Pack B. W., Montgomery L. L., Hetrick E. M.** Modernization of physical appearance and solution color tests using quantitative tristimulus colorimetry: advantages, harmonization, and validation strategies. *J. Pharm. Sci.* 2015; 104, 3299–3313.
3. **Wyszecki G., Stiles W. S.** Color science: Concepts and methods, quantitative data and formulae, 2nd ed. New York: Wiley 2000; 950 s.
4. **Šubert J., Farsa O., Gajdošová Z.** Properties of colour reference solutions of the European Pharmacopoeia in CIE L* a* b* colour space. *Pharmazie* 2006; 61, 1047–1048.
5. **Swartz T. E., Yin J., Patapoff T. W., Horst T., Skiersz S. M., Leggett G., Morgan C. J., Rahimi K., Marhoul J., Kabakoff B.** A spectral method for color quantitation of a protein drug solution. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2016; 70, 361–381. doi: 10.5731/pdajpst.2016.006486 (30. 6. 2016).
6. **Bogdansky F. M.** Measurement of surface color and color difference of tablet colorants by tristimulus colorimetry. *J. Pharm. Sci.* 1975; 64, 323–328.
7. **Müller A., Moll F.** Reflexionsspektrometrische Qualitätskontrolle gefärbter Arzneiformen II: Numerische Parameter der Farbeinheitlichkeit. *Acta Pharm. Technol.* 1985; 31, 224–229.
8. **Stark G., Fawcett J. P., Tucker I. G., Weatherall I. L.** Instrumental evaluation of color of solid dosage forms during stability testing. *Int. J. Pharm.* 1996; 143, 93–100.
9. **Mokrzycki W. S., Tatol M.** Colour difference ΔE -A survey. *Machine Graphic & Vision* 2011; 20, 383–411.
10. **Ali S. L., Castle P.** Measurement of colour of liquids. *Pharmeuropa* 2003; 15, 262–267.