

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Однородность дозирования

ОФС.1.4.2.0008.15

Вводится впервые

Целью испытания на однородность дозирования является контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др.). Результаты этого испытания позволяют количественно оценить показатели, характеризующие разброс в содержании действующего вещества по отдельно взятым единицам испытуемого дозированного препарата.

Испытание на однородность дозирования применимо к дозированным лекарственным формам, содержащим как одно, так и несколько действующих веществ.

Данному испытанию обычно не подвергают поливитаминные лекарственные препараты; лекарственные препараты, содержащие микроэлементы; содержащие активные компоненты растительного или животного происхождения и другие препараты при наличии соответствующего обоснования, а также суспензии, эмульсии, гели, предназначенные для наружного применения.

Испытание на однородность дозирования может быть выполнено двумя способами:

- количественным определением содержания действующего вещества по отдельности в каждой отобранной для испытания единице препарата (способ 1);
- точным определением массы нетто каждой отобранной для испытания единицы препарата (способ 2).

Способ 1 применим для любых дозированных лекарственных форм.

Способ 2, при отсутствии специальных обоснований, применим для оценки однородности дозирования действующего вещества при его содержании в препарате ≥ 25 мг и массовой доле ≥ 25 %. Условиями, определяющими возможность применения способа 2, являются также равномерное распределение действующего вещества по массе испытуемого препарата и предусмотренное в фармакопейной статье или нормативной документации использование навесок усредненной пробы при количественном определении действующего вещества.

Случаи возможного применения способов 1 и 2 по отношению к различным лекарственным формам приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Применимость способов 1 и 2 для оценки однородности дозирования

Лекарственная форма		Доза и массовая доля действующего вещества	
		≥ 25 мг и ≥ 25 %	< 25 мг или < 25 %
		Способ*	
Таблетки	без оболочки	2	1
	покрытые пленочной оболочкой	2	1
	покрытые оболочкой методом дражирования или пресования	1	
Капсулы	твердые	2	1
	мягкие, содержащие суспензию, гель или эмульсию	1	
	мягкие, содержащие раствор	2	
Гранулы в однодозовой упаковке		1	
Порошки в однодозовой упаковке	однокомпонентные без вспомогательных веществ	2	
	содержащие два и более действующих веществ и/или вспомогательные вещества	1	

Лекарственная форма		Доза и массовая доля действующего вещества	
		≥25 мг и ≥25 %	<25 мг или <25 %
		Способ*	
Лиофилизированные препараты в однократной упаковке		2	
Суспензии, эмульсии, гели в однократной упаковке, предназначенные для парентерального применения и приема внутрь		1	
Суппозитории		1	
Трансдермальные пластыри		1	
*Способ 1 – прямое определение содержания действующего вещества. Способ 2 – расчетное определение содержания действующего вещества по массе единиц дозированного препарата.			

Наряду со способом 2 в фармакопейную статью или нормативную документацию может быть включена в качестве альтернативной методика проведения испытания по способу 1, результат которой следует считать окончательным.

Определение однородности дозирования

От испытываемой серии препарата отбирают случайным образом пробу в количестве 30 единиц, из них в произвольном порядке отбирают 10 единиц для проведения первого этапа испытания. В каждой из отобранных единиц определяют содержание действующего вещества по способу 1 или 2. Оставшиеся 20 единиц лекарственной формы сохраняют для проведения второго этапа испытания.

В каждой из 10 отобранных единиц испытываемого препарата ($n = 10$) определяют содержание действующего вещества по методике, приведенной в соответствующем разделе фармакопейной статьи или нормативной документации. Каждый из полученных результатов выражают в процентах (x_i) от но-

минального содержания действующего вещества в одной дозе (i – номер единицы препарата по порядку проведения анализа).

Для каждой из 10 отобранных единиц испытуемого препарата ($n = 10$) определяют массу (w_i) непосредственно или по разности масс заполненной и полностью опорожненной упаковки (массу нетто) с точностью взвешивания $\pm 0,0002$ г. В фармакопейной статье или нормативной документации предусматривают меры, обеспечивающие полноту удаления препарата из опорожненных упаковок, но не приводящие к изменению их масс.

С использованием полученных результатов в каждой из 10 единиц препарата вычисляют содержание действующего вещества в процентах (x_i) от номинального значения:

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}}$$

где i – номер единицы препарата по порядку взвешивания;

w_i – масса нетто единицы испытуемого препарата;

\bar{W} – средняя масса нетто, определенная на единицах препарата, использованных в тесте «Количественное определение»;

A – содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата, полученное, как указано в разделе «Количественное определение», и выраженное в процентах от номинального значения.

Примечание

Величину A рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{B}{L} \cdot 100$$

где B – содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата (таблетке, капсуле, ампуле, флаконе и др.), полученное как указано в разделе «Количественное определение»;

L – номинальное содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата.

Вычисление показателей приемлемости

Для полученной любым из описанных способов совокупности значе-

ний x_i рассчитывают величины среднего арифметического (\bar{X}) и стандартного отклонения (s).

Соответственно найденной величине \bar{X} выбирают эталонное значение дозы (M) и рассчитывают значения первого (AV) и при необходимости второго ($|M-x_i|_{\max}$) показателей приемлемости результатов испытания на «однородность дозирования».

Сведения, необходимые для проведения расчетов, выбора эталонного значения дозы и нормирования первого и второго показателей приемлемости, приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Порядок обработки экспериментальных данных

Обозначение	Определение	Пояснения (условия)	Формула или значение
n	Число единиц препарата, участвующих в испытании (объем выборки)	Первый этап	10
		Второй этап	30
i	Номер единицы препарата по порядку анализа или взвешивания		от 1 до n
x_i	Содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата, %	Результаты рассчитывают в % от номинального значения содержания действующего вещества	Определяют экспериментально (по способу 1 или 2), как указано в фармакопейной статье или нормативной документации
\bar{X}	Среднее арифметическое значений x_i , %	Вычисляют при $n = 10$ или $n = 30$	$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$
k	Константа приемлемости для f степеней свободы ($f = n - 1$) при доверительной вероятности P , равной 95 %	При $n = 10$	2,4
		При $n = 30$	2,0
s	Стандартное отклонение	Вычисляется соответственно объему выборки при $n = 10$ или 30	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
M	Эталонное значение дозы, % от ее номинального значения	При $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$	\bar{X}
		При $\bar{X} < 98,5 \%$	98,5

Обозначение	Определение	Пояснения (условия)	Формула или значение
		При $\bar{X} > 101,5 \%$	101,5
AV	Первый показатель приемлемости, %	Вычисляется соответственно значению M	$ M - \bar{X} + k \cdot s$
$L1$	Максимально допустимое значение AV , %	Должно выполняться условие $AV \leq L1$ при $n = 10$ или 30	15,0
$L2$	Опорное значение второго показателя приемлемости, %		25,0
$ M - x_i _{\max}$	Второй показатель приемлемости, %	Для величин x_i должно выполняться условие $ M - x_i \leq 0,01 \cdot L2 \cdot M$	$0,01 \cdot L2 \cdot M$

Примечания

1. Указаны значения M для препаратов, в которых не предусмотрено превышение дозировки действующего вещества по отношению к номинальному значению.

2. Если предусмотрен избыток в содержании действующего вещества, то эту величину выражают в процентах (T) от номинального значения ($T > 101,5 \%$). Допускается также, если это предусмотрено в фармакопейной статье или нормативной документации, рассчитывать T как процентное отношение среднего арифметического верхнего и нижнего пределов содержания действующего вещества в одной дозе препарата от номинального значения.

Величина M выбирается соответственно найденному значению \bar{X} :

- при $98,5 \% \leq \bar{X} \leq T$ принимают $M = \bar{X}$;

- при $\bar{X} < 98,5 \%$ принимают $M = 98,5 \%$,

- при $\bar{X} > T$ принимают $M = T$.

С использованием принятого значения M рассчитывают первый и второй показатели приемлемости, как это указано в табл. 2.

Интерпретация результатов

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, то результат испытания признается удовлетворительным, если при $n = 10$ первый показатель приемлемости $AV \leq L1$.

Если это условие не выполняется, испытание продолжают на оставшихся 20 ранее отобранных единицах испытуемого препарата. Окончательный результат испытания признается удовлетворительным, если при $n = 30$

первый показатель приемлемости $AV \leq LI$ и все значения x_i удовлетворяют неравенству $|M - x_i| \leq 0,01 \cdot L2 \cdot M$.