**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Однородность дозирования ОФС

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 использование навесок усредненной пробы при количественном определении действующего вещества.

Случаи возможного применения способов 1 и 2 по отношению к различным лекарственным формам приведены в таблице 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 прессования | 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 | |
| Лиофилизированные препараты в однодозовой упаковке |  | 2 | |
| Суспензии, эмульсии, гели в однодозовой упаковке, предназначенные для парентерального применения и приема внутрь |  | 1 | |
| Суппозитории |  | 1 | |
| Трансдермальные пластыри |  | 1 | |
| Примечания  Способ 1 – прямое определение содержания действующего вещества.  Cпособ 2 – расчетное определение содержания действующего вещества  по массе единиц дозированного препарата. | | | |

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

**Определение однородности дозирования**

От испытуемой 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 испытуемого препарата (n = 10) определяют содержание действующего вещества по методике, приведенной в соответствующем разделе фармакопейной статьи. Каждый из полученных результатов выражают в процентах (хi) от номинального 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 (wi) непосредственно или по разности масс заполненной и полностью опорожненной упаковки (массу нетто) c точностью взвешивания ±0,0002 г. В фармакопейной статье 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 (хi) от номинального значения:

,

где: *i* – номер единицы препарата по порядку взвешивания;

*wi*– масса нетто единицы испытуемого препарата;

 – средняя масса нетто, определенная на единицах препарата, использованных в тесте «Количественное определение»;

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

Примечание – Величину А рассчитывают по формуле:



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 значений хi рассчитывают величины среднего арифметического () и стандартного отклонения (s).

Соответственно найденной величине выбирают эталонное значение дозы (М) и рассчитывают значения первого (АV) и при необходимости второго (⏐M-xi⏐max) показателей приемлемости результатов испытания на «однородность дозирования».

Cведения, необходимые для проведения расчетов, выбора эталонного значения дозы и нормирования первого и второго показателей приемлемости, приведены в таблице 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 |
| xi | Содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата, в % | Результаты рассчитывают в % от номинального значения содержания действующего вещества | Определяют экспериментально (по способу 1 или способу 2), как указано в фармакопейной статье |
|  | Среднее арифметическое значений xi,  в % | Вычисляют при n = 10 или n = 30 |  |
| *k* | Константа приемлемости для f степеней свободы  (f = n – 1) при до-верительной 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 |  |
| М | Эталонное значение дозы в % от ее номинального значения | При  98,5 % ≤  ≤ 101,5 % |  |
| При < 98,5 % | 98,5 |
| При  > 101,5 % | 101,5 |
| АV | Первый  показатель  приемлемости, в % | Вычисляется соответственно значению M |  |
| L1 | Максимально допустимое значение АV, в % | Должно выполняться условие АV ≤ L1 при  n = 10 или 30 | 15,0 |
| L2 | Опорное значение  второго показателя  приемлемости, в % |  | 25,0 |
|  | Второй  показатель  приемлемости, в % | Для величин xi должно выполняться  условие ⎢М – xi ⎢≤ 0,01·L2·М | 0,01·L2·М |

Примечания

1. В таблице 2 указаны значения М 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 (Т) от номинального значения (Т > 101,5 %). Допускается также, если это предусмотрено в фармакопейной статье, рассчитывать Т как процентное отношение среднего арифметического верхнего и нижнего пределов содержания действующего вещества в одной дозе препарата от номинального значения.

Величина М выбирается соответственно найденному значению :

- при 98,5 % ≤ ≤ T принимают M =;

- при  < 98,5 % принимают M = 98,5 % ,

- при  > T принимают M = T.

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

Интерпретация результатов

Если не указано иначе в частной фармакопейной статье, то результат испытания признается удовлетворительным, если при n = 10 первый показатель приемлемости AV ≤ 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 ≤ L1 и все значения хi удовлетворяют неравенству .