Однородность дозирования ОФС

**Взамен ОФС.1.4.2.0008.15**

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 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 | |
| **\***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 или нормативную документацию 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 или нормативной документации. Каждый из полученных результатов выражают в процентах (*х*i) 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 (*w*i) непосредственно или по разности масс заполненной и полностью опорожненной упаковки (массу нетто) c точностью взвешивания ±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 (*х*i) от номинального значения:

где i – номер единицы препарата по порядку взвешивания;

*wi*– масса нетто единицы испытуемого препарата;

 – средняя масса нетто единиц испытуемого препарата;

*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 *х*i 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*−*x*i⏐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 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 |
|  | Среднее арифметическое значений *x*i,  % | 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, % от ее номинального значения | При  98,5 % ≤  ≤ 101,5 % |  |
| При < 98,5 % | 98,5 |
| При  > 101,5 % | 101,5 |
| АV | Первый  показатель  приемлемости, % | Вычисляется соответственно значению *M* |  |
| *L1* | Максимально допустимое значение АV, % | Должно выполняться условие АV ≤ *L1* при  *n* = 10 или 30 | 15,0 |
| *L2* | Опорное значение  второго показателя  приемлемости, % |  | 25,0 |
|  | Второй  показатель  приемлемости, % | Для величин xi должно выполняться  условие ⎢*М* – *x*i ⎢≤ 0,01·*L2*·*М* | 0,01·*L2*·*М* |

**Примечания**

1. 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 или нормативной документации, 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 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 ≤ *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 *х*i удовлетворяют неравенству .