**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Инструментальные методы определения цветности жидкостей** |  | **ОФС** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на инструментальные методы определения цветности жидкостей и растворов.

**Область применения**

Неотъемлемой характеристикой внешнего вида лекарственных средств, включая жидкости и растворы, является одно из их органолептических свойств – цвет. Для оценки цвета в методы контроля качества лекарственных средств включены показатели качества «Цветность», «Цветность раствора». Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей и растворов, имеющих незначительную окраску. Испытания по оценке цветности жидкостей и растворов могут быть проведены визуальными или инструментальными методами.

При использовании визуальных методов определяют степень окраски жидкостей или растворов в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей», сравнивая окраску испытуемого образца с окраской соответствующего эталона; в этом случае для оценки показателей качества «Цветность» или «Цветность раствора» используют следующие критерии приемлемости:

- окраска раствора (жидкости) не должна превышать указанный в фармакопейной статье конкретный эталон сравнения;

- раствор должен быть бесцветным.

Визуальное сравнение даёт органолептическую, в основном, качественную оценку окраски или цвета испытуемой жидкости и раствора.

Инструментальные методы определения цветности жидкостей и растворов устраняют субъективность оценки их цвета и предоставляют объективные показания, не зависящие от оператора (наблюдателя) и внешних условий. Если применимо, цветность жидкостей и растворов можно оценить по значению оптической плотности, полученному при спектрофотометрическом методе определения (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях») с использованием валидированной методики и указанных в фармакопейной статье на конкретное лекарственное средство нормативных требований (критериев приемлемости).

Вместе с тем, при использовании соответствующего оборудования и необходимой его калибровки, применяя характеристические для «стандартного колориметрического наблюдателя» коэффициенты распределения (весовые коэффициенты), инструментальные методы определения цветности жидкостей и растворов, описанные в настоящей общей фармакопейной статье, позволяют получить численные значения цветности, могут предоставить надёжные, точные, последовательные результаты измерения цветности и цветовых различий, которые не изменяются со временем. В зависимости от используемого оборудования и некоторых других аспектов, результаты измерения цветности, могут представлять собой, как спектральные единицы измерения (например, спектральный коэффициент пропускания), так и «цветовые» единицы цветового пространства CIELAB (например, координаты цвета L\*, a\*, b\*, значение цветового контраста ΔE\*). Полученные количественные характеристики при измерении цвета могут быть использованы для объективной оценки цветности испытуемых лекарственных средств, для оценки разницы в цвете сравниваемых образцов и принятии решения о соответствии или различии их цвета; определения величины отклонений цветности образца от заданной и решения других задач. Исследование показателя цветности, например, изменчивости его значений с течением времени или за счёт присутствия определённых веществ и их примесей, может быть востребовано при фармацевтической разработке, изучении стабильности, контроле процесса производства, хранении и на других этапах жизненного цикла лекарственных средств.

**Визуальная оценка цвета**

Оценка цвета любого объекта складывается из субъективных и объективных факторов. Цвет является органолептической характеристикой лекарственных средств, то есть характеристикой, зависящей от субъективного восприятия и оценки его человеком (наблюдателем). На восприятие цвета влияют многие объективные факторы, из которых наиболее важными являются такие как: спектральные характеристики образца, спектральные свойства источника излучения, визуальная чувствительность человека в видимом диапазоне испытания. Таким образом, цвет может быть определён как восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель, представляющий собой электромагнитное излучение в видимой области спектра, охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм.

При субъективной оценке цвета учитывают явления метамеризма и цветового непостоянства. Понятие метамеризма связано с двумя и более испытуемыми образцами и их сравнением между собой. Если при оценке цвета двух образцов одним и тем же человеком при освещении образцов одним и тем же источником, обнаруживается равенство или сильное сходство цвета образцов, но при изменении источника освещения или оценке этих же образцов другим человеком, обнаруживается различие в цвете, то такая пара образцов называется метамерной, а явление – метамеризмом. Например, одному человеку два образца могут показаться одинаковыми по цвету, а для другого они будут различными даже при том же самом источнике освещения. Либо не сохраняется равенство двух цветов для одного и того же человека при переходе к другому источнику освещения. Соответствие цвета двух образцов при освещении любым источником освещения наблюдается, если их абсорбционные и отражательные спектры идентичны. Цветовое непостоянство – это свойство одного и того же образца изменять свой цвет при смене источника освещения при оценке цвета одним и тем же человеком.

Ахроматизм или бесцветность подразумевает полное отсутствие окраски (оттенка, цветового тона) образца из-за отсутствия поглощения в видимой области спектра. Вместе с тем, к ахроматическим цветам относят так же все возможные оттенки серого и чёрного цветов, при этом образцы чёрного цвета поглощают любые цвета в видимой области спектра. Наиболее ярким ахроматическим цветом является белый, наиболее тёмным – чёрный.

**Атрибуты цвета и координаты цветового пространства**

Как правило, для идентификации цвета используют три его атрибута:

- оттенок (угол оттенка, цветовой тон, цветовое измерение) – доминирующая характеристика цвета в чистом виде, отвечающая за положение цвета в спектре – это красный, жёлтый, синий, зелёный и промежуточные цвета;

- яркость (светлота) – качество, которое отличает цвет одинаково насыщенных оттенков одного и того же цвета спектра степенью яркости, т.е. отличает светлый цвет от такого же тёмного. Любой цвет при увеличении светлоты приближается к белому, а при максимальном снижении светлоты становится чёрным;

- насыщенность – качество, которое позволяет отличать интенсивный цвет от слабого, либо степень отличия любого цвета спектра (хроматического цвета) от равного ему по яркости (светлоте) ахроматического, иначе, это «глубина» цвета. Два оттенка одного и того же цвета спектра могут отличаться степенью блёклости. При уменьшении насыщенности каждый хроматический цвет приближается к ахроматическому серому.

Эти три атрибута цвета (три цветовых стимула) могут быть использованы для определения трёхмерного цветового пространства, в котором любой цвет расположен по своим координатам. Цветовое пространство – это трёхмерное пространство для геометрического представления воспринимаемого цвета объекта. Выбранное цветовое пространство визуально однородно, если геометрическое расстояние между двумя цветами в нем коррелирует с воспринимаемой разницей между этими двумя цветами.

Цилиндрическая система координат считается более удобной для геометрического построения цветового пространства. Точки вдоль вертикальной оси координат представляют диапазон яркости от тёмного к светлому (или от чёрного к белому), имеют неопределённый оттенок и отсутствие насыщенности. Фокусируясь на поперечном сечении, перпендикулярном оси яркости, оттенок определяют углом относительно длинной оси, а насыщенность – геометрическим расстоянием от вертикальной оси. Красный, жёлтый, зелёный, синий и промежуточные оттенки отличаются различными углами оттенков. Цвета с одинаковым углом оттенка становятся более интенсивными (насыщенными) по мере удаления от вертикальной оси. Например, бесцветная ахроматичная вода имеет неопределённый оттенок (угол оттенка), высокую яркость (светлоту) и низкую насыщенность, либо не имеет насыщенности вообще. При добавлении цветного растворяемого вещества вода приобретает определённый оттенок (угол оттенка). По мере добавления цветного растворяемого вещества цвет становится темнее, интенсивнее или глубже, то есть увеличивается насыщенность и уменьшается яркость. Однако если растворённое вещество имеет нейтральный цвет, такой как серый, яркость уменьшается, но не происходит повышение насыщенности и оттенок (угол оттенка) остается неопределённым.

Существует несколько моделей цветовых пространств, из которых наиболее распространённой в настоящее время является цветовое пространство CIELAB, разработанное Международной комиссией по освещению (МКО), (International Commission on Illumination, CIE) в 1976 г. Это цветовое пространство также известно, как CIE L\*a\*b\* или просто «Lab». Для построения координат цветового пространства CIELAB были использованы результаты измерений атрибутов цвета (цветовых стимулов) так называемым «стандартным колориметрическим наблюдателем», математически преобразованные для получения значений переменных (X, Y и Z) трёхцветных координат. Координаты цвета или трёхцветные координаты (tristimulus values) – это количество трёх основных цветовых стимулов в данной трёхцветной колориметрической системе, необходимое для уравнивания по цвету с измеряемым стимулом. Значения X, Y и Z трёхцветных координат являются воображаемой интерпретацией того цвета, что видит глаз человека (т.е. глаз «стандартного колориметрического наблюдателя»), они характеризуются следующим образом: значение X – представляет красный возбудитель глаза, значение Y – представляет зелёный возбудитель глаза, значение Z – представляет синий возбудитель глаза. Значение Y используют также для характеристики светлоты образца. Значения X, Y и Z трёхцветных координат не являются координатами визуально однородного цветового пространства, они преобразуются в цветовое пространство CIELAB, более однородное по насыщенности и оттенку. Цветовое пространство CIELAB было разработано таким образом, чтобы одинаковое количество числовых изменений в этих значениях соответствовало примерно одинаковому количеству визуально воспринимаемых изменений цвета.

Таким образом, цветовое пространство CIE 1976 (L\*a\*b\*) – трёхмерное приблизительно равноконтрастное цветовое пространство, полученное построением в прямоугольных координатах (L\*a\*b\*), однозначно связанных со значениями X, Y и Z трёхцветных координат в системе Международной комиссии по освещению (МКО). В диаграмме цветового пространства значение L*\** представляет собой вертикальную ось, идущую через центр, две другие координаты a\* и b*\** лежат перпендикулярно друг к другу в одной плоскости, перпендикулярной оси L\*(рисунок 1).



Рисунок 1– Графическое отображение цветового пространства

CIE 1976 (L\*a\*b\*).

Координаты цвета и другие полученные значения в цветовом пространстве CIELAB обозначают следующее:

- L*\** – координата характеризует светлоту (lightness), которую можно интерпретировать как показатель ощущения яркости. Значение L*\** всегда положительное, находится в диапазоне от 0 до 100: если оно равно нулю, то образец соответствует абсолютно чёрному цвету, если равно 100, то образец соответствует абсолютно белому цвету (бесцветный образец);

- a*\** – координата характеризует изменение оттенка (угла оттенка, цветового тона) образца от зелёного до красного цвета и наоборот. Это необязательно значит, что образец зелёного или красного цвета, это значит только то, что образец имеет красноватые или зеленоватые оттенки, которые являются комплементарными цветами спектра. Если значение a*\** отрицательное, то это соответствует появлению оттенка образца в зелёном диапазоне цветового пространства, если значение a*\** положительное, то оттенок появится в красном диапазоне цветового пространства;

- b*\** – координата характеризует изменение оттенка (угла оттенка, цветового тона) образца от синего до жёлтого цвета и наоборот. Это необязательно значит, что образец синего или жёлтого цвета, это значит только то, что образец имеет жёлтые или синие оттенки, которые являются комплементарными цветами спектра. Если значение b*\** отрицательное, то это соответствует появлению оттенка образца в синем диапазоне цветового пространства, если значение b*\** положительное, то оттенок появится в жёлтом диапазоне цветового пространства;

- C*\**ab – это значение характеризует насыщенность (chromaticity) образца, расположено на плоскости координат (a\*, b*\**), начиная от центра цветового пространства. Значения C\*ab не могут быть отрицательными, чем дальше от центра диаграммы находится значение C\*ab, тем выше насыщенность цвета образца. Значение C\*ab определяют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *,* | (1) |

- h\*ab – это значение характеризует оттенок (угол оттенка, цветовой тон) образца в плоскости координат (a\*, b\*), измеренный от оси a\**,* увеличивающийся против часовой стрелки. Значение h\*abопределяется углом относительно центра координат цветового пространства и отображается в градусах (геометрических) угла от 0 до 360 градусов, значение h\*ab. никогда не может быть отрицательным. Установленные значения h\*ab(оттенка, угла оттенка, цветового тона.) для основных цветов спектра в градусах составляют приблизительно: 25 градусов для красного цвета, 92 – для жёлтого, 162 – для зелёного, 220 – для голубого, 271 – для синего, 337 – для пурпурного.

Иногда вместо координат цветового пространства CIELAB используют значения координат цветового пространства CIEL**Ch, представляющей собой ц**илиндрическую версию CIELAB, в которой вместо прямоугольных используются полярные координаты. Параметр **C** (**C**hroma – хроматическая составляющая, насыщенность) отвечает за длину радиуса и удалённость от центра цветового круга, а **h** (**H**ue) за угол поворота в градусах, т.е. за цветовой тон.

**Принцип метода**

Основой любого инструментального измерения цветности является то, что человеческий глаз, как было указано выше, распознаёт цвет с помощью трёх «рецепторов». Поэтому все цвета могут быть разложены на смесь из трёх излучающих стимулов, которые соответствующим образом подобраны для возбуждения сразу трёх таких рецепторов глаза. Несмотря на то, что ни один набор реальных источников света не может быть использован для соответствия всем цветам (т.е. для любых трёх выбранных источников цвета, некоторые цвета требуют отрицательной величины одного или более источников света), были определены три наиболее подходящих стимула, с помощью которых возможно измерить все реальные цвета. В ходе обширных экспериментов по подбору цвета с участием людей с нормальным цветовым зрением были измерены и определены функции сложения цветов в виде коэффициентов распределения (весовых коэффициентов) для каждой длины волны в видимой области спектра от 400 до 700 нм, которые дают относительную величину стимуляции каждого типа рецепторов, вызванной светом этой длины волны. Коэффициенты распределения λ, λ и λ,отражающие чувствительность глаза «стандартного колориметрического наблюдателя», показаны на рисунке. В моделях, использованных при вычислении значений цвета, учитывались источник света и угол поля зрения, под которым «стандартный колориметрический наблюдатель» смотрит на объект. Вычисление значений цвета в цветовом пространстве CIELAB, как правило, проводят с использованием либо источника света C (рассеянный дневной свет) и наблюдением под углом 2 градуса CIELAB (С/2), либо источника света D65 (рассеянный солнечный свет) и наблюдением под углом 10 градусов CIELAB (D65/10).



Рисунок 2– Коэффициенты распределения λ, λ и λ в диапазоне длин волн от 400 до 700 нм, отражающие чувствительность глаза

«стандартного колориметрического наблюдателя», вычисленные с использованием CIELAB (С/2)

(D - коэффициент распределения, λ - длина волны в нанометрах)

Для любого цвета величина стимуляции каждого типа рецептора в глазу определяется набором значений (X, Y и Z) трёхцветных координат для конкретного исследуемого цвета.

Взаимосвязь между коэффициентами распределения (λ, λ и λ), указанными на рисунке 2, и значениями (X, Y и Z) трёхцветных координат устанавливают по следующим уравнениям, выраженным в терминах интегралов:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  , | (2) |
|  |  , | (3) |
|  | *,* | (4) |
|  |  *,* | (5) |
| где | k | – | нормализующая константа, характеризующая стимуляцию одного типа рецепторов и используемое освещение; |
|  | Sλ | – | относительное распределение спектральной мощности источника света; |
|  | λ, λ и λ | – | коэффициенты распределения соответствия цветов для стандартного наблюдателя CIELAB (С/2); |
|  | fλ | – |  спектральный коэффициент пропускания Tλ материала; |
|  | λ |  | длина волны, нм. |

В практических расчётах значений (X, Y и Z) трёхцветных координат интегрирование аппроксимируется суммированием следующим образом:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  , | (6) |
|  |  , | (7) |
|  |  , | (8) |
|  |  , | (9) |

Значения (X, Y и Z) трёхцветных координат, рассчитанные на основании фактически измеренных значений (fλ*)* спектрального коэффициента пропускания материала образца и табличных данных весовых коэффициентов, используют для дальнейших расчётов инструментальной оценки цветности испытуемого образца.

Примечание –Весовые коэффициенты для таблиц получают путём умножения мощности источника света на определённой длине волны на коэффициент отклика на этой длине волны.

**Методика**

***Оборудование.*** Цветоизмерительное оборудование различается по типу измеряемого излучения, условиям применения, оптической конфигурации измерения, методу определения координат цвета. Для определения цветности жидкостей могут быть применён спектрофотометрический или фотоколориметрический метод с использованием соответствующих приборов (спектрофотометров, фотоколориметров и т.п.) для измерения поглощения света в видимой области спектра – рабочем диапазоне от 400 нм до 700 нм.

*Калибровка.* Используемые приборы должны быть откалиброваны в соответствии с рекомендациями производителя, указанными в инструкции по эксплуатации прибора и требованиями пользователя, разработанными на основании ОФС «Квалификация аналитического оборудования». Калибровку приборов проводят перед каждым измерением или с установленной периодичностью в зависимости от конкретного использования прибора.

Для целей калибровки применяют эталонные материалы в пределах предполагаемого диапазона измерений и с учётом конфигурации прибора. Приборы, предназначенные для измерения цветности прозрачных жидкостей, калибруют по коэффициенту пропускания, используя в качестве эталона белого цвета, как правило, воду очищенную, присвоив ей коэффициент пропускания 100,0 % на всех длинах волн в видимой области спектра. В этом случае значения (X, Y и Z) трёхцветных координат для источника CIELAB (С/2) составят 98,0; 100.0; и 118,1 соответственно.

После калибровки эталонными материалами желательно всякий раз подбирать эталон по возможности ближе к цвету образца. Если образец испытуемого материала не подходит для использования в качестве долгосрочно действующего эталона, существуют цветовые чипы (поля цветовой шкалы), которые охватывают всё визуально однородное цветное пространство с небольшими приращениями. Использование такого эталона рекомендуется в качестве средства контроля функционирования оборудования, даже для определения абсолютного цвета.

***Пробоподготовка.*** Образцы испытуемых жидкостей для определения их цветности, должны быть прозрачными, так как методы, указанные в настоящей общей фармакопейной статье, не применимы к мутным, непрозрачным жидкостям. Непосредственно перед определением дисперсную фазу мутного, непрозрачного образца следует удалить центрифугированием или фильтрацией. Кроме того, на пути прохождения излучения прибора не должно быть пузырьков воздуха или пены, поэтому следует избегать их образования в испытуемых образцах, и если применимо, удалять с помощью, например, центрифугирования.

***Спектрофотометрическое определение.***Используя подходящий спектрофотометр, регистрируют значение спектрального коэффициента пропускания прозрачного образца испытуемой жидкости в диапазоне длин волн на протяжении всего видимого спектра (от 380 до 770 нм или, по крайней мере, от 400 до 700 нм), с интервалами не более 10 нм. Если результаты получены с более частыми интервалами, то для расчёта инструментальных значений цветности используют только результаты для интервалов 10 нм. Результаты выражают в процентах, максимально возможная величина 100,0. Рассчитывают значения (X, Y и Z ) трёхцветных координат по формулам (6), (7) и (8) соответственно.

Для измерения спектрального коэффициента пропускания прозрачных жидкостей, образец освещают с отклонением в пределах 5 ° от перпендикуляра к его поверхности, а переданную энергию измеряют светом ограниченным отклонением на 5 ° от перпендикуляра. Цвет растворов изменяется в зависимости от толщины измеряемого слоя. Если нет иных указаний, должен использоваться слой толщиной 1 см.

Сравнительные измерения могут быть выполнены с использованием цветовых координат воды или свежеприготовленных фармакопейных эталонных растворов, или с использованием соответствующих цветовых координат, хранящихся в базе данных производителя прибора, при условии, что последние были получены в тех же условиях испытания.

***Фотоколориметрическое определение.***В фотоколориметрическом методе определение проводят с помощью светофильтров, используя подходящий прибор для получения значений, эквивалентных значениям (X, Y и Z) трёхцветных координат. Точность, с которой результаты, полученные со светофильтра фотоколориметра соответствуют значениям (X, Y и Z) трёхцветных координат, может быть указана путём определения значений трёхцветных координат светофильтров с сильно насыщенными цветами и сравнения этих значений с величинами, вычисленными на основе спектральных измерений на спектрофотометре.

**Анализ данных**

***Координаты цвета в цветовом пространстве.*** Полученные значения (X, Y и Z) трёхцветных координат по формулам (6), (7) и (8) используют для вычисления координат цвета в цветовом пространстве CIELAB: L\*, a\* и b\*, которые затем могут быть применены для расчёта отклонения цветности испытуемого образца от выбранной точки сравнения.

Координаты цвета в цветовом пространстве CIELAB: L\*, a\* и b\*определяют по формулам:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ,  | (10) |
|  |  | (11) |
|  | , | (12) |
| где | Xn, Yn и Zn | – | Значения (X, Y и Z) трёхцветных координат воды – номинально белого или бесцветного эталона; |
|  | Y/Yn  | **>** | 0,01 |
| и |  | если X/Xn*>(*6/29*)3* | иначе: (13), |
|  |  | если Y/Yn *>(*6/29*)3,*  | иначе: (14) |
|  |  | если Z/Zn *>(*6/29*)3,*  | иначе: (15) |

Как правило, при вычислении для цветового пространства CIELAB (С/2) Yn *=* 100,0; в этом случае Xn = 98,0 и Zn = 118,1.

Наряду с координатами цвета в цветовом пространстве CIELAB для расчёта могут быть применены координаты цвета в цветовом пространстве CIELCh.

***Цветовой контраст.*** Для расчёта цветового контраста или разницы цветов между двумя точками (ΔE\*) в цветовом пространстве CIELAB используют следующую формулу:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (16) |
| где | – | ΔL\*, Δa\* и Δb\* | различия в координатах цвета цветового пространства сравниваемых образцов. |

При визуальном сравнении незначительные различия цвета образцов не воспринимаются. Несмотря на то, что глаз человека способен различать цвета со значением приблизительно равным 1, зачастую человеку с нормальным цветовым зрением сложно достоверно определить разницу между цветами со значением ΔE*\** менее 3. Поэтому когда требуется точные, надежные сравнения, предпочтительно полагаться на количественную оценку цвета и цветовых различий.

***Сравнение значений CIELAB***. Значения CIELAB для испытуемого образца и для раствора для подбора цветности (или эталонного раствора) используют для определения приемлемости (допустимости) цветности испытуемого образца. В таблице перечислены показатели испытаний, которые могут быть применены для сравнения «цветовых» значений испытуемого образца с «цветовыми» значениями раствора для подбора цветности (или эталонного раствора), указано проводимое испытание и критерий приемлемости для показателя. Если испытание проводят при исследовании стабильности лекарственных средств, то «цветовые» значения отслеживают за определённый период времени для оценки возможных изменений. Изменчивость «цветовых» значений используют для оценки контроля процессов, при этом причиной изменчивости «цветовых» значений могут быть исходные материалы, их обработка.

Таблица – Интерпретация сравнений «цветовых» значений испытуемого образца и раствора для подбора цветности (эталонного раствора) 1,2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель испытания  | Испытание | Критерий приемлемости  |
| Почти бесцветный | Сравнивают образец с водой очищенной  | Измеряют3 образец и воду очищенную и рассчитывают ΔE\* относительно воды очищенной. Критерий приемлемости: ΔE\*<1 |
| Максимальный уровень цветности | Определяют раствор для подбора цветности со сходным углом оттенка (Δh\*ab< 15), различимо более окрашенный, чем образец | Измеряют3 раствор для подбора цветности и рассчитывают ΔE0\* относительно воды очищенной.Измеряют3 образец и рассчитывают ΔE\* относительно воды очищенной.Критерий приемлемости: ΔE\* < ΔE0\*. |
| Минимальный уровень цветности | Определяют раствор для подбора цветности со сходным углом оттенка (Δh\*ab< 15), различимо менее окрашенный, чем образец | Измеряют3 раствор для подбора цветности и рассчитывают ΔE0\* относительно воды очищенной.Измеряют3 образец и рассчитывают ΔE\* относительно воды очищенной.Критерий приемлемости: ΔE\*> ΔE0\*. |
| Неотличимо от эталона цветности | Готовят эталон цветности; сравнивают испытуемый образец с эталоном цветности | Рассчитывают ΔE\* относительно выбранного эталона цветности. Критерий приемлемости: ΔE\* < 3 |
| Примечания1.Сравнение проводят на основании вычисленных «цветовых» значений CIELAB, т.е. значений L\*, a\*, b\* и ΔE\* (формулы 10,11,12,16) для испытуемого образца, сравнивая полученные данные с аналогичными «цветовыми» значениями CIELAB для раствора для подбора цвета или эталонного раствора.2. «Цветовые» значения CIELAB должны быть вычислены с использованием одного и того же источника освещения и угла наблюдения для оценки различий между образцом и раствором для подбора цвета.3. При спектрофотометрическом определении измеряют спектральный коэффициент пропускания в диапазоне длин волн видимого спектра. |

Необходимо учитывать, что переменные параметры оборудования могут влиять на результаты измерений цветности. Несмотря на то, что надежные сравнения могут быть сделаны между сходными цветами, измеренными одновременно, результаты, полученные на разных приборах или в различных рабочих условиях, должны сравниваться с осторожностью. Если необходимо сравнить данные, полученные на различных приборах или в разное время и т.д., целесообразно одновременно иметь данные, полученные для эталонного образца, это поможет выявить вариабельность, связанную с работой прибора.

**Оценка местоположения цветности образцав цветовом пространстве CIEL\*a\*b\***

Данные сравнительного анализа «цветовых» значений CIELAB испытуемого образца и раствора для подбора цветности могут быть непосредственно использованы для количественной оценки цветности (цветовых характеристик образца). Цветоизмерительные приборы могут предоставить информацию о фактическом расположении испытуемого образца в цветовом пространстве L\*a\*b\*. Используя полученные результаты инструментального метода определения цветности и применяя соответствующие алгоритмы, можно сформулировать требования к цветности испытуемого раствора таким образом:

- по цветности испытуемый раствор равен эталону XY;

- по цветности испытуемый раствор близок к эталону XY;

- по цветности испытуемый раствор находится между эталонным значением XY и эталонным значением XZ.

Если на этапе фармацевтической разработки лекарственного средства необходимо установить требования к цветности, то предпочтительнее регламентировать не визуальное, а инструментальное определение цветности, при котором устраняются недостатки, связанные с ограничением пространства контроля тем, что оно охватывается существующими визуальными эталонами. Кроме того, для лекарственных средств, находящихся на этапе разработки, приемлемые числовые пределы координат цвета в цветовом пространстве должны определяться на основе возможностей процесса производства, стабильности, аналитической вариабельности лекарственного средства. В этом случае требования к цветности испытуемого раствора могут быть указаны следующим образом:

- раствор с: L*\** – не менее XX, не более XX; a*\** – не более XX, не менее XX; b*\** – не более XX, не менее XX , где XX – это числовое значение;

- ΔE*\** по сравнению с одной точкой в трёхмерном пространстве. В идеале эта точка должна отражать среднее значение, основанное на нескольких сериях или репрезентативном материале, например, хорошо охарактеризованном эталонном образце. Использование других точек также может быть обосновано.

Допустимые значения оценки цветности лекарственных средств при промышленном производстве, испытании стабильности могут быть заданы для отдельных координат цвета в цветовом пространстве CIEL\*a\*b\* (или другом должным образом валидированном цветовом пространстве) или в виде ΔE*\** по сравнению с одной точкой в цветовом пространстве.

***Предоставление результатов.*** Рассчитанные значения цвета цветового пространства CIELAB зависят от используемого источника света и угла наблюдения, поэтому при оформлении результатов измерения цветности эти параметры должны быть указаны вместе со значениями координат цвета в цветовом пространстве L\*, a\* и b\*. Значения цветности (C\*ab) и угла оттенка (h\*ab), которые могут быть получены из значений a\* и b\*, можно не предоставлять. Возможные способы предоставления результатов инструментального определения цветности лекарственных средств – жидкостей:

- CIELAB ([источник света]/[угол наблюдения]) = (L\*, a\*, b\*);

- CIELAB (С/2) = (50.70, -11.30, -33.30) или

- CIELAB (D65/10) = (52.69, -19.43, 29.61).