

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  $\geq 25$  мг и массовой доле  $\geq 25\%$ . 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	
		$\geq 25$ мг и $\geq 25\%$	$< 25$ мг или $< 25\%$
		Способ	
Таблетки	без оболочки	2	1
	покрытые пленочной оболочкой	2	1
	покрытые оболочкой методом дражирования или прессования	1	

	твердые	2	1
Капсулы	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.

Способ 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 ( $X_i$ ) 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) с точностью взвешивания  $\pm 0,0002$  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  $(x_i)$  от номинального значения:

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

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:

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

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 значений  $x_i$  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 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
$x_i$	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
$\bar{X}$	Среднее арифметическое значений $x_i$ , в %	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 в % от ее номинального значения	При $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	$\bar{X}$
		При $\bar{X} < 98,5\%$	98,5
		При $\bar{X} > 101,5\%$	101,5
AV	Первый показатель приемлемости, в %	Вычисляется соответственно значению M	$ M - \bar{X}  + k \times s$
L1	Максимально допустимое значение A V, в %	Должно выполняться условие $AV \leq L1$ при n = 10 или 30	15,0
L2	Опорное значение второго показателя приемлемости, в %		25,0

$ M - x_i _{max}$	Второй показатель приемлемости, в %	Для величин $x_i$ должно выполняться условие	$0,01 \cdot L2 \cdot M$
		$ M - x_i  \leq 0,01 \cdot L2 \cdot M$	

### Примечания

1. В таблице 2 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, 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  $M = \bar{X}$  ;

-  $\bar{X} < 98,5\%$  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 таблице 2.

## Интерпретация результатов

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

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  $AV \leq L1$  и все значения  $x_i$  удовлетворяют неравенству  $|M - x_i| \leq 0,01 \cdot L2 \cdot M$  .