

2.1.9.3. ИСПЫТАНИЕ НА РАСТВОРЕНИЕ ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Общая фармакопейная статья соответствует аналогичному тексту, гармонизированному в рамках Фармакопейной дискуссионной группы (PDG). Негармонизированный текст обозначен символами «♦♦».

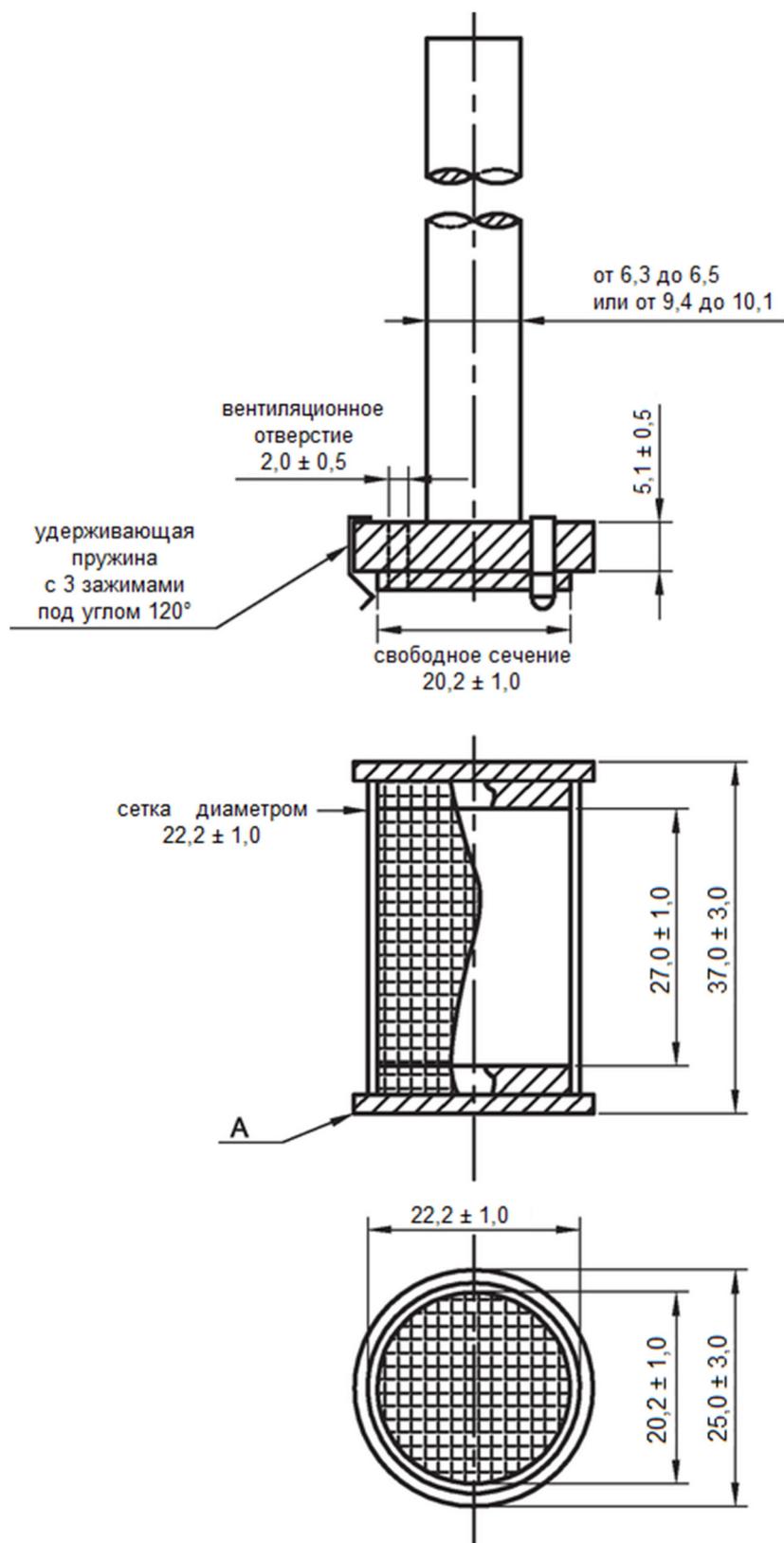
Испытание предназначено для определения соответствия твердых дозированных лекарственных форм для приема внутрь требованиям показателя «Растворение». В данной общей фармакопейной статье под термином «дозированная единица» следует понимать одну таблетку, или одну капсулу, или, если обосновано и одобрено уполномоченным органом, их подходящее количество.

ОБОРУДОВАНИЕ

Прибор 1 (Вращающаяся корзинка). Устройство состоит из следующих частей: сосуд (может быть с крышкой) из стекла или другого инертного прозрачного материала⁽¹⁾, двигателя, приводного вала, перемешивающего элемента – цилиндрической корзинки.

Сосуд частично погружают в подходящую водяную баню соответствующего размера или нагревают с помощью подходящего устройства, например, нагревательного кожуха. Водяная баня или нагревательное устройство позволяет поддерживать температуру внутри сосуда на уровне $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ во время испытания, и плавную постоянную циркуляцию среды растворения. Ни одна часть прибора, а также окружающая среда, в которой прибор находится, не должны создавать значительных движений, колебаний или вибрации, кроме тех, которые возникают ввиду плавного вращения перемешивающего элемента. Предпочтительным является прибор, позволяющий наблюдать за дозированной единицей и перемешивающим элементом в процессе испытания. Сосуд должен быть вместимостью 1 л, цилиндрической формы, с полусферическим дном. Высота сосуда должна быть от 160 мм до 210 мм, внутренний диаметр – от 98 мм до 106 мм.

Стенки сосуда сверху должны иметь отогнутую кромку (фланец). Для замедления испарения может быть использована подходящая крышка⁽²⁾. Вал, на который крепится вращающаяся корзинка, должен располагаться таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда, и вращаться плавно, без существенных колебаний, способных повлиять на результаты испытания. Используют устройство, регулирующее скорость вращения вала и позволяющее устанавливать и поддерживать скорость вращения вала на заданном значении в пределах $\pm 4 \%$. Вал и корзинка (компоненты перемешивающего элемента) должны быть изготовлены из нержавеющей стали марки 316 или эквивалентной, в соответствии со спецификациями, приведенными на рисунке 2.1.9.3.-1. Допускается использование корзинки с золотым покрытием толщиной около 2,5 мкм (0,0001 дюйм). Дозированную единицу перед началом каждого испытания помещают в сухую корзинку. Расстояние между внутренней поверхностью дна сосуда и дном корзинки во время испытания поддерживают на уровне (25 ± 2) мм.



1) Сетка со сварным швом: диаметр проволоки от 0,22 мм до 0,31 мм с размером ячейки от 0,36 мм до 0,44 мм. После сварки размер сетки может немного измениться.

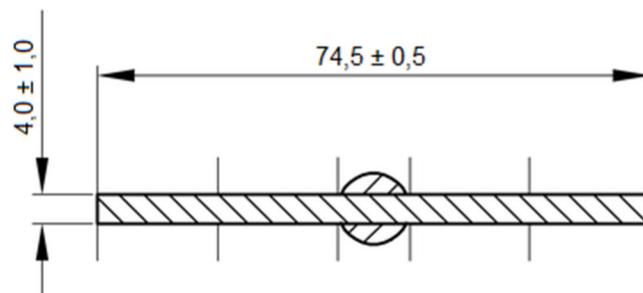
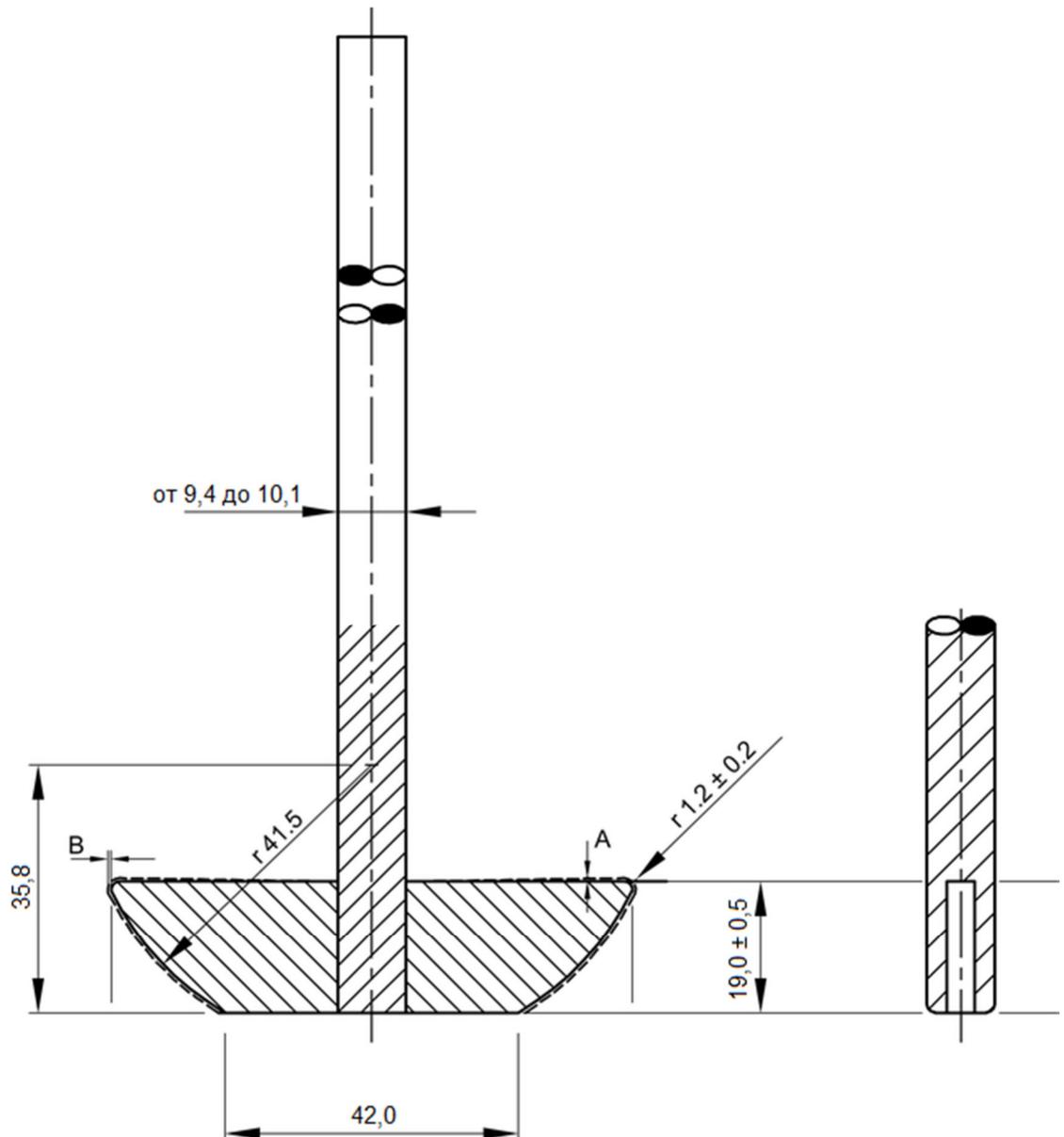
2) Максимально допустимое отклонение для А не должно превышать 1,0 мм при вращении детали вокруг центральной оси с установленной корзинкой.

Рисунок 2.1.9.3.-1. Прибор 1: перемешивающий элемент – цилиндрическая корзинка (размеры указаны в миллиметрах)

Прибор 2 (Лопастная мешалка). Используют устройство, аналогичное Прибору 1, за исключением перемешивающего элемента, который состоит из лопасти и вала. Вал должен располагаться таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда, и вращаться плавно без существенных колебаний, способных повлиять на результаты испытания.

Вертикальная центральная линия лопасти должна проходить через ось вала так, чтобы нижняя часть лопасти находилась на одном уровне с нижней частью вала. Лопасть должна соответствовать спецификациям, приведенным на рисунке 2.1.9.3.-2. Во время испытания расстояние между нижней частью лопасти и внутренней частью дна сосуда должно поддерживаться на уровне (25 ± 2) мм. Лопасть и вал, изготовленные из металла или подходящего инертного жесткого материала, представляют собой цельную конструкцию.

Допускается использование подходящей разборной конструкции, состоящей из двух частей при условии, что они остаются прочно скрепленными между собой во время испытания. На лопасть и вал может быть нанесено подходящее инертное покрытие. До начала вращения лопастей испытуемой дозированной единице дают опуститься на дно сосуда. Для предотвращения всплывания к дозированной единице прикрепляют небольшой кусочек инертного материала, например, несколько витков проволоочной спирали или приспособление для погружения, приведенное на рисунке 2.1.9.3.-3. Допускается использование других валидированных приспособлений.

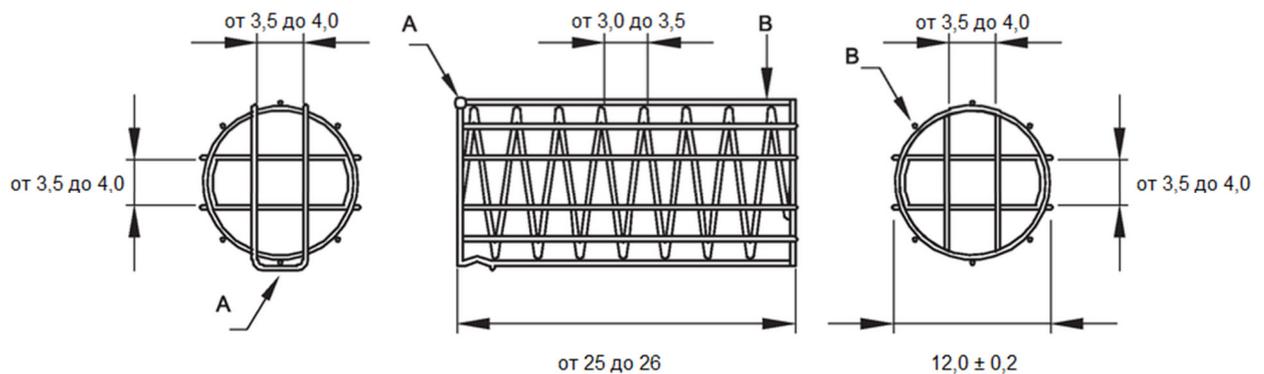


Размеры А и В не должны меняться более, чем на 0,5 мм при вращении детали вокруг центральной оси. Отклонение может составлять не более 1,0 мм, если не указано иное

Рисунок 2.1.9.3.-2. Прибор 2: перемешивающий элемент – лопасть (размеры указаны в миллиметрах)

Прибор 3 (Поршневый цилиндр). Прибор состоит из набора цилиндрических стеклянных сосудов с плоским дном; набора стеклянных поршневых цилиндров; соединительных элементов из инертного материала (нержавеющая сталь марки 316 или другой подходящий материал); сетчатых экранов, изготовленных из подходящего не сорбирующего и инертного материала и предназначенных для установки в верхней и нижней части стеклянных поршневых цилиндров; системы двигателя и приводного устройства, обеспечивающей вертикальное возвратно-поступательное движение цилиндров внутри сосудов и, при необходимости, горизонтальное перемещение поршневых цилиндров при другом наборе сосудов.

Сосуды частично погружают в подходящую водяную баню соответствующего размера, позволяющую поддерживать температуру на уровне $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ во время испытания. Ни одна часть прибора, а также окружающая среда, в которой прибор находится, не должны создавать значительных движений, колебаний или вибрации, кроме тех, которые возникают в результате плавного вертикально направленного возвратно-поступательного движения цилиндра. Устройство регулирования скорости позволяет выбирать и поддерживать скорость возвратно-поступательного движения в пределах $\pm 5\%$ от заданного значения. Предпочтительным является прибор, позволяющий наблюдать за дозированной единицей и возвратно-поступательными движениями цилиндра. Сосуды оснащены крышками для регулирования испарения, остающимися на месте на протяжении всего испытания. Части прибора должны соответствовать размерам, приведённым на рисунке 2.1.9.3.-4, если не указано иное.



А: зажим из кислотоустойчивой проволоки В: основа из кислотоустойчивой проволоки

Рисунок 2.1.9.3.-3. Альтернативное приспособление для погружения (размеры указаны в миллиметрах)

Прибор 4 (Проточная ячейка). Прибор состоит из резервуара и насоса для среды растворения, проточной ячейки и водяной бани для поддержания температуры среды растворения на уровне $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

Используют указанный размер ячейки. Среду растворения прокачивают вверх через проточную ячейку с помощью насоса. Диапазон скорости подачи потока составляет от 240 мл/ч до 960 мл/ч со стандартными скоростями 4 мл/мин, 8 мл/мин и 16 мл/мин. Насос должен обеспечивать постоянный поток ($\pm 5\%$ от номинальной скорости потока); профиль потока должен быть синусоидальным, с пульсацией от 110 имп/мин до 130 имп/мин. Возможно использование насоса без пульсации. Методики испытания на растворение с использованием прибора с проточной ячейкой должны включать параметры скорости потока и пульсации.

Проточную ячейку (см. рисунки 2.1.9.3.-5 и 2.1.9.3.-6) из прозрачного и инертного материала устанавливают в вертикальное положение с системой фильтров, которые предотвращают утечку нерастворенных частиц из верхней части ячейки; стандартные диаметры ячеек составляют 12 мм и 22,6 мм; нижний конус обычно заполнен небольшими

стеклянными шариками диаметром около 1 мм, при этом один шарик диаметром около 5 мм должен быть расположен в вершине конуса для защиты трубки для подачи жидкости; для размещения некоторых дозированных лекарственных форм можно использовать держатель таблеток (см. рисунки 2.1.9.3.5 и 2.1.9.3.-6). Ячейку погружают в водяную баню и поддерживают температуру на уровне $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$.

Для фиксации конструкции проточной ячейки в приборе используют зажимное устройство и два уплотнительных кольца. Насос размещают отдельно от блока растворения для изоляции последнего от любых вибраций, создаваемых насосом. При этом насос не должен располагаться выше уровня резервуарных сосудов. Соединительные трубки должны быть максимально короткими. Следует использовать подходящие трубки из химически инертного материала, например, политетрафторэтилена, с внутренним диаметром 1,6 мм и инертными фланцевыми соединениями.

Пригодность прибора. Определение пригодности устройства для проведения испытаний на растворение должно включать установление соответствия его размеров (с учетом отклонений) требованиям, приведенным выше. Кроме того, при использовании прибора периодически контролируют критические параметры испытаний: объем и температуру среды растворения, скорость вращения (Приборы 1 и 2), скорость погружения (Прибор 3) и скорость потока среды растворения (Прибор 4).

Периодически проводят проверку работоспособности прибора для испытания на растворение.

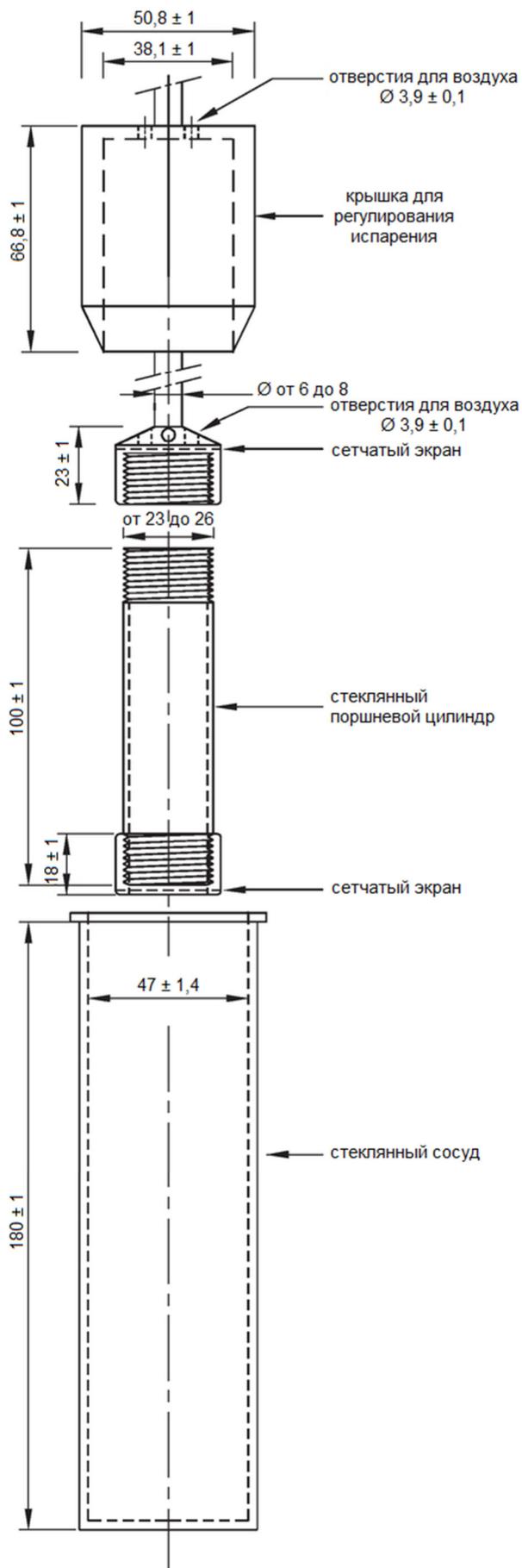


Рисунок 2.1.9.3.-4. Прибор 3: стеклянный сосуд и поршневой цилиндр (размеры указаны в миллиметрах)

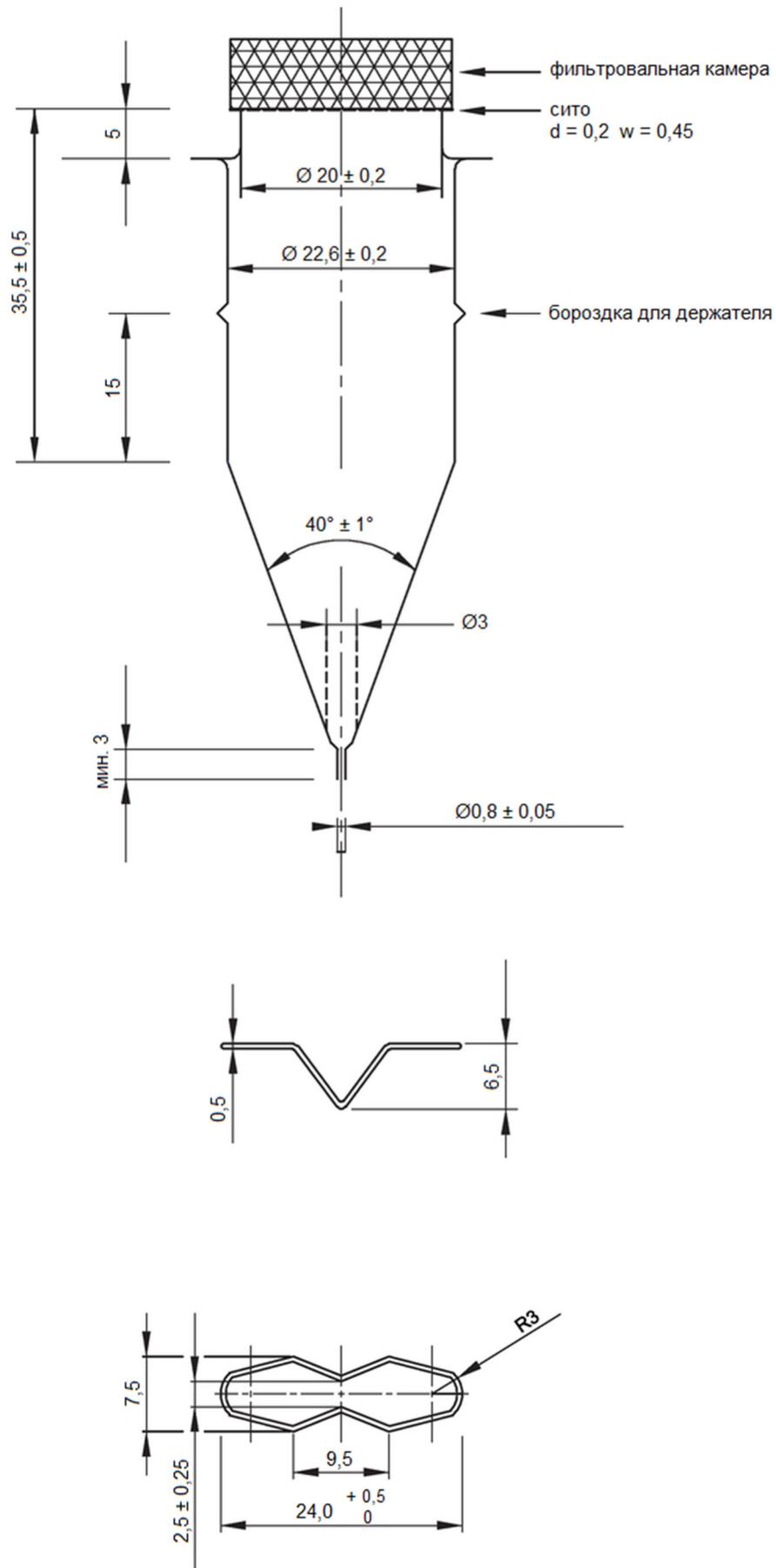


Рисунок 2.1.9.3-5. Прибор 4: большая проточная ячейка для таблеток и капсул (сверху); держатель таблеток для большой проточной ячейки (снизу). Размеры указаны в миллиметрах, если не указано иное

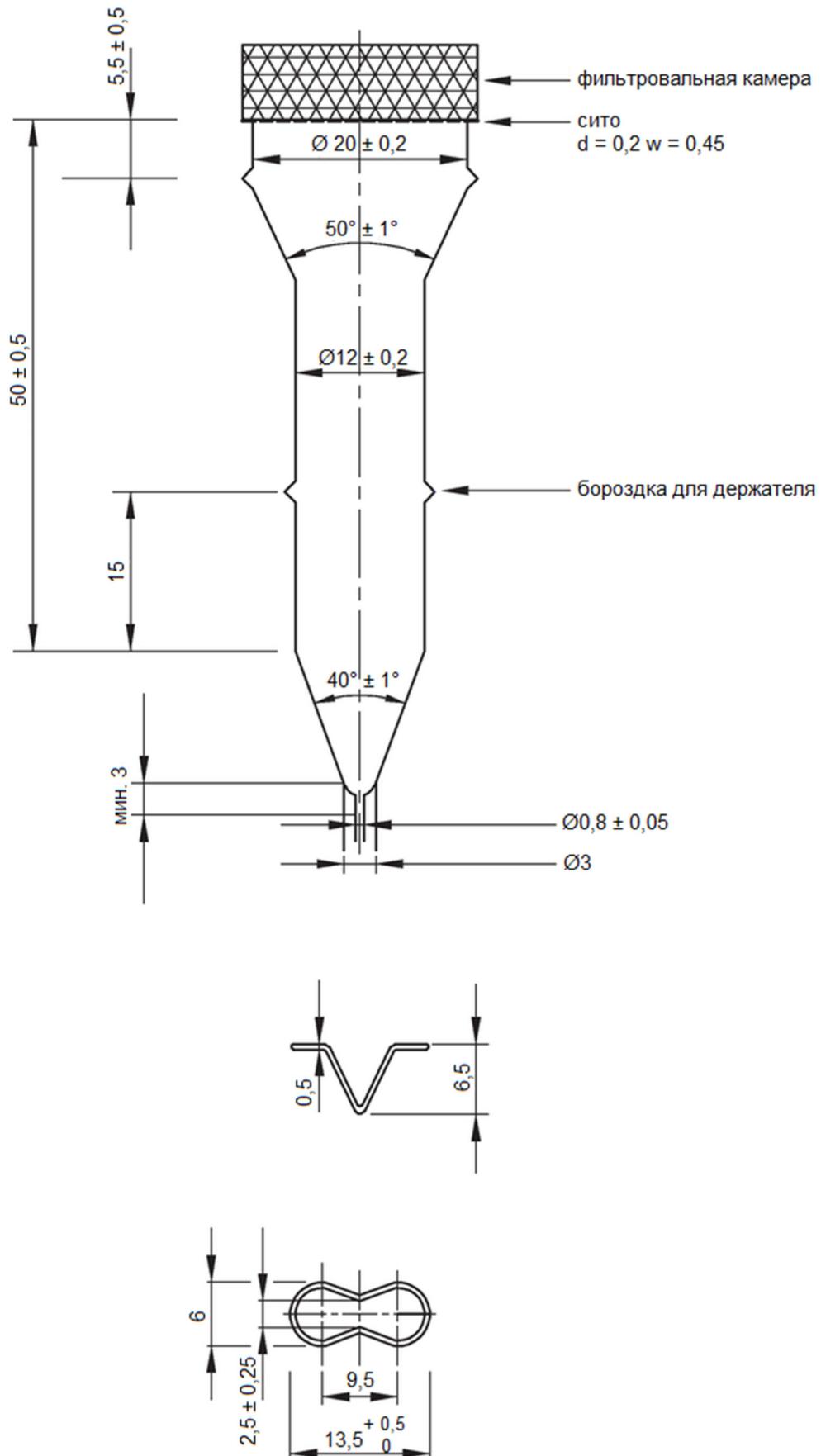


Рисунок 2.1.9.3.-6. Прибор 4: малая проточная ячейка для таблеток и капсул (сверху); держатель таблеток для малой проточной ячейки (снизу). Размеры указаны в миллиметрах, если не указано иное

МЕТОДИКА

ПРИБОРЫ 1 И 2

Лекарственные формы со стандартным высвобождением

Методика. Помещают указанный объем среды растворения ($\pm 1\%$) в сосуд установленного прибора. Собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры ($37,0 \pm 0,5$) °С, поддерживают ее в этом диапазоне. Извлекают термометр. Испытание допустимо проводить с установленным термометром, при условии подтверждения эквивалентности полученных результатов результатам, полученным без термометра.

Одну дозированную единицу помещают в прибор, предотвращая образование пузырьков воздуха на поверхности образца. Начинают испытание на приборе с заданной скоростью. В течение указанного интервала времени или в каждой из указанных временных точек отбирают пробу среды растворения из зоны, расположенной на середине расстояния между поверхностью среды растворения и верхней части вращающейся корзинки или лопасти, на расстоянии не менее 1 см от стенки сосуда. При указании нескольких точек отбора проб, заменяют отобранные аликвоты равными объемами свежей среды растворения при температуре 37,0 °С или, при условии подтверждения отсутствия необходимости замены среды, учитывают изменение объема при расчетах. Поддерживают сосуд закрытым на протяжении всего испытания и контролируют температуру среды через надлежащие интервалы времени. Проводят количественное определение аликвоты с использованием подходящего метода⁽³⁾. Повторяют испытание с другими дозированными единицами.

При использовании автоматизированного оборудования для отбора проб или применении иной модификации прибора, необходимо подтвердить, что модифицированный прибор обеспечивает получение результатов, эквивалентных результатам, полученным с помощью прибора, описанного в данной общей фармакопейной статье.

Среда растворения. Используют подходящую среду растворения. Указанный объем среды растворения соответствует объему, измеренному при температуре от 20 °С до 25 °С. Если среда растворения представляет собой буферный раствор, то рН раствора доводят до значения, отличающегося от указанного не более чем на 0,05. Растворенные газы могут привести к образованию пузырьков, что может повлиять на результаты испытания. Поэтому перед испытанием их необходимо удалить⁽³⁾.

Время. Если указано только одно значение времени растворения, испытание может быть завершено за более короткий промежуток времени при достижении минимального требуемого количества растворенного вещества. Отбор проб должен проводиться только в указанное время с точностью $\pm 2\%$.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением.

Среда растворения. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением.

Время. Выделяют временные точки отбора проб, как правило три, которые указывают в часах.

Лекарственные формы с отсроченным (отложенным) высвобождением

Методика. Используют методику А или методику Б.

Методика А:

– *Кислотная стадия.* Помещают в сосуд 750 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и собирают прибор. Нагревают среду растворения до температуры ($37,0 \pm 0,5$) °С и поддерживают ее в этом диапазоне. Одну дозированную единицу помещают в прибор, закрывают сосуд крышкой и начинают испытание на приборе с указанной скоростью. Через 2 ч испытания в 0,1 М хлороводородной кислоте, отбирают аликвоту и сразу проводят

испытание в условиях, описанных для буферной стадии. Проводят количественное определение аликвоты с использованием подходящего метода.

– *Буферная стадия.* В течение 5 мин завершают прибавление буферного раствора и корректировку рН. Без прекращения работы прибора с указанной скоростью, прибавляют к жидкости в сосуде 250 мл 0,20 М раствора *натрия фосфата додекагидрата Р*, предварительно нагретого до температуры $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. При необходимости доводят рН среды растворения до $6,80 \pm 0,05$ с помощью 2 М *хлороводородной кислоты Р* или 2 М *раствора натрия гидроксида Р*. Продолжают испытание в течение 45 мин или указанного времени. По истечении указанного времени отбирают аликвоту и проводят ее количественное определение подходящим методом.

Методика Б:

– *Кислотная стадия.* Помещают в сосуд 1000 мл 0,1 М *хлороводородной кислоты* и собирают прибор. Нагревают среду растворения до температуры $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ и поддерживают ее в этом диапазоне. Одну дозированную единицу помещают в прибор, закрывают сосуд и начинают испытание на приборе с указанной скоростью. Через 2 ч испытания в 0,1 М *хлороводородной кислоте* отбирают аликвоту и сразу проводят испытание в условиях, описанных для буферной стадии. Проводят количественное определение аликвоты подходящим методом.

– *Буферная стадия.* Для этого этапа используют буферный раствор, предварительно нагретый до температуры $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Удаляют кислоту из сосуда и помещают в него 1000 мл фосфатного буферного раствора рН 6,8, приготовленного путем смешивания трех объемов 0,1 М *хлороводородной кислоты* и одного объема 0,20 М *раствора натрия фосфата додекагидрата Р* и, при необходимости, доводят рН полученного раствора до значения $6,80 \pm 0,05$ 2 М *хлороводородной кислотой Р* или 2 М *раствором натрия гидроксида Р*. Допустимо удаление из прибора сосуда, содержащего кислоту, и замена его другим сосудом, содержащим буферный раствор с переносом в него дозированной единицы. Продолжают испытание в течение 45 мин, или в течение указанного времени. По истечении указанного времени отбирают аликвоту и проводят ее количественное определение подходящим методом.

Время. Все указанные сроки испытания должны соблюдаться в пределах отклонения временного интервала $\pm 2 \%$, если не указано иное.

ПРИБОР 3

Лекарственные формы со стандартным высвобождением

Методика. Помещают указанный объем среды растворения ($\pm 1 \%$) в каждый сосуд прибора. Собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$, поддерживают ее в этом диапазоне и извлекают термометр. Одну дозированную единицу помещают в каждый из поршневых цилиндров, предотвращая образование пузырьков воздуха на поверхности каждой из дозированных единиц, и немедленно приводят прибор в действие в соответствии с указаниями. За один полный цикл (движение вверх и вниз) поршневой цилиндр перемещается на расстояние 9,9-10,1 см. Через указанный интервал времени или в каждую из указанных временных точек поднимают поршневые цилиндры и отбирают аликвоту из зоны, расположенной в середине между поверхностью среды и дном каждого сосуда. Выполняют количественное определение аликвоты в соответствии с указаниями. При необходимости повторяют испытание с дополнительными дозированными единицами.

При указании нескольких точек отбора проб, заменяют отобранные аликвоты равными объемами свежей среды растворения при температуре $37,0 ^\circ\text{C}$ или, при условии подтверждения отсутствия необходимости замены среды, учитывают изменение объема при расчетах. Поддерживают сосуд закрытым на протяжении всего испытания и контролируют температуру среды через подходящие интервалы времени.

Среда растворения. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для приборов 1 и 2.

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для приборов 1 и 2.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для прибора 3.

Среда растворения. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для приборов 1 и 2.

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для приборов 1 и 2.

Лекарственные формы с отсроченным (отложенным) высвобождением

Методика. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, методика Б, для приборов 1 и 2, используя один ряд сосудов для среды растворения для кислотной стадии и следующий ряд сосудов для среды растворения для буферной стадии, используя указанный объем среды (обычно 300 мл).

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с отсроченным (отложенным) высвобождением для приборов 1 и 2.

ПРИБОР 4

Лекарственные формы со стандартным высвобождением

Методика. Помещают стеклянные шарики в указанную ячейку. Одну дозированную единицу помещают поверх шариков или, если предусмотрено, на проволочный держатель. Собирают фильтрующий блок и фиксируют части прибора между собой с помощью подходящего зажимного устройства. Для достижения заданной скорости потока, измеряемой с точностью до 5 %, через нижнюю часть ячейки подают предварительно нагретую до $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ среду растворения с помощью насоса. Отбирают пробы фракциями в указанное время. Проводят количественное определение аликвоты с использованием подходящего метода. Повторяют испытание с другими дозированными единицами.

Среда растворения. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для приборов 1 и 2.

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для приборов 1 и 2.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для прибора 4.

Среда растворения. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для прибора 4.

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм со стандартным высвобождением для прибора 4.

Лекарственные формы с отсроченным (отложенным) высвобождением

Методика. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с отсроченным (отложенным) высвобождением для приборов 1 и 2, используя подходящие среды растворения.

Время. В соответствии с указаниями для лекарственных форм с отсроченным (отложенным) высвобождением для приборов 1 и 2.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лекарственные формы со стандартным высвобождением

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если количество действующего

(активного) вещества, перешедшего в раствор из испытуемых дозированных единиц, соответствует критериям приемлемости, указанным в таблице 2.1.9.3.-1, если не указано иное.

Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты не соответствуют критериям на уровнях S_1 или S_2 .

Величина Q представляет собой заданное количество перешедшего в раствор действующего (активного) вещества, выраженное в процентах от заявленного содержания; значения 5 %, 15 % и 25 % в таблице 2.1.9.3.-1 также выражены в процентах от заявленного содержания, то есть в тех же единицах, что и Q .

Таблица 2.1.9.3.-1.

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
S_1	6	Каждое полученное значение должно составлять не менее $Q + 5\%$.
S_2	6	Полученное среднее значение для 12 дозированных единиц ($S_1 + S_2$) должно быть равно или больше Q , и ни одно значение не должно быть меньше $Q - 15\%$.
S_3	12	Полученное среднее значение для 24 дозированных единиц ($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть равно или больше Q , не более 2 значений может быть меньше $Q - 15\%$, и ни одно значение не должно быть меньше $Q - 25\%$.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если количество действующего (активного) вещества, перешедшего в раствор из испытуемых дозированных единиц, соответствует критериям приемлемости, указанным в таблице 2.1.9.3.-2, если не указано иное.

Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты не соответствуют критериям на уровнях L_1 или L_2 .

Пределы значений количества перешедшего в раствор действующего (активного) вещества выражены в процентах от заявленного содержания. Пределы формируют диапазон для каждого значения Q_i , представляющего собой количество действующего (активного) вещества, перешедшего в раствор в каждый указанный интервал времени.

При указании более одного интервала времени, критерии приемлемости применяются индивидуально к каждому интервалу.

Таблица 2.1.9.3.-2.

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
L_1	6	Ни одно индивидуальное значение не должно выходить за установленные пределы; ни одно индивидуальное значение не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания.
L_2	6	Полученное среднее значение для 12 дозированных единиц ($L_1 + L_2$) должно находиться в каждом из установленных пределов и не должно быть ниже

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
		предела, установленного на момент завершения испытания; ни одно индивидуальное значение не должно выходить за каждый установленный предел более чем на 10 % от заявленного содержания; ни одно индивидуальное значение не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания, более чем на 10 % от заявленного содержания
L_3	12	Полученное среднее значение для 24 дозированных единиц ($L_1 + L_2 + L_3$) должно находиться в каждом из установленных пределов и не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания; не более 2 из 24 полученных значений могут выходить за каждый установленный предел более чем на 10 % от заявленного содержания; не более 2 из 24 значений могут быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания, более чем на 10 % от заявленного содержания; ни одно индивидуальное значение не должно выходить за пределы каждого установленного предела более чем на 20 % от заявленного содержания и не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания, более чем на 20 % от заявленного содержания.

Лекарственные формы с отсроченным (отложенным) высвобождением

Кислотная стадия. Лекарственный препарат выдерживает данную стадию испытания, если количество действующего (активного) вещества, перешедшего в раствор из испытуемых дозированных единиц, соответствует критериям приемлемости, указанным в таблице 2.1.9.3.-3, если не указано иное.

Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты обеих (кислотной и буферной) стадий не соответствуют критериям на более ранних уровнях.

Таблица 2.1.9.3.-3.

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
A_1	6	Ни одно индивидуальное значение не должно превышать 10 % от заявленного содержания действующего вещества.
A_2	6	Полученное среднее значение для 12 дозированных единиц ($A_1 + A_2$) не должно превышать 10 % от заявленного содержания, и ни одно индивидуальное значение не должно превышать 25 % от заявленного содержания.
A_3	12	Полученное среднее значение для 24 дозированных единиц ($A_1 + A_2 + A_3$) не должно превышать 10 % от заявленного содержания, и ни одно значение не

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
		должно превышать 25 % от заявленного содержания.

Буферная стадия. Лекарственный препарат выдерживает испытание, если количество действующего (активного) вещества, перешедшего в раствор из испытуемых дозированных единиц, соответствует критериям приемлемости, указанным в таблице 2.1.9.3.-4, если не указано иное.

Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты обеих (кислотной и буферной) стадий не соответствуют критериям на более ранних уровнях.

Значение величины Q в таблице 2.1.9.3.-4 составляет 75 % действующего (активного) вещества, перешедшего в раствор, если не указано иное. Величина Q представляет собой заданное количество действующего (активного) вещества, растворенного на обеих (кислотной и буферной) стадиях, выраженное в процентах от заявленного содержания; значения 5 %, 15 % и 25 % в таблице 2.1.9.3.-4 также выражены в процентах от заявленного содержания, то есть в тех же единицах, что и Q .

Таблица 2.1.9.3.-4.

Уровень	Количество дозированных единиц	Критерии приемлемости
B_1	6	Ни одно индивидуальное значение не должно быть меньше $Q + 5 \%$.
B_2	6	Полученное среднее значение для 12 дозированных единиц ($B_1 + B_2$) должно быть равно или больше Q , и ни одно значение не должно быть меньше $Q - 15 \%$.
B_3	12	Полученное среднее значение для 24 дозированных единиц ($B_1 + B_2 + B_3$) должно быть равно или больше Q ; не более 2 значений может быть меньше $Q - 15 \%$, и ни одно значение не должно быть меньше $Q - 25 \%$.

Дополнительные рекомендации по испытанию на растворение приведены в 2.3.9.1.

(1) *Материалы не должны сорбировать, вступать в реакцию или иным образом влиять на результаты испытания.*

(2) *При использовании крышки должно быть предусмотрено наличие в ней подходящих отверстий для беспрепятственного введения термометра и отбора проб.*

(3) *Испытуемые образцы фильтруют сразу после их отбора, если не доказано, что фильтрование не является необходимым. Используют инертный фильтр, не адсорбирующий действующее (активное) вещество и не содержащий экстрагируемых веществ, способных повлиять на результаты испытания.*

(4) *Метод дегазации заключается в следующем: нагревают среду растворения, осторожно перемешивая, примерно до температуры 41 °С, немедленно фильтруют под вакуумом с помощью фильтра с размером пор 0,45 мкм или менее, при энергичном перемешивании, и продолжают перемешивание под вакуумом в течение около 5 мин. Для удаления растворенных газов могут быть использованы другие валидированные методы дегазации.*