201090014-2026

2.1.9.14. ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАННЫХ ЕДИНИЦ

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

Для обеспечения однородности дозированных единиц содержание действующего (активного) вещества в каждой единице серии лекарственного препарата должно находиться в пределах узкого диапазона относительно заявленного. Дозированными единицами называют лекарственные препараты в дозированной лекарственной форме, содержащие одну или часть дозы действующего (активного) вещества в каждой дозированной единице. Данное испытание не распространяется на растворы, суспензии, эмульсии и гели в однодозовых упаковках, предназначенные для местного действия при наружном применении, если не указано иное. Испытание на однородность дозированных единиц с помощью способа прямого определения не требуется для лекарственных препаратов моно- и мультивитаминов, и лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы.

Термин «однородность дозированных единиц» определяют, как степень однородности распределения действующего (активного) вещества в дозированных единицах. Следовательно, требования данной общей фармакопейной статьи распространяются на каждое действующее (активное) вещество дозированных единиц, содержащих одно или более действующих (активных) веществ, если иное не указано в Фармакопее Союза.

Испытание на однородность дозированных единиц может быть выполнено одним из двух способов: способ прямого определения (ПО) и расчётно-массовый способ (РМ) (см. таблицу 2.1.9.14.-1).

Испытание лекарственных препаратов, представленных в виде дозированных единиц, способом прямого определения основано на определении индивидуального содержания действующего (активного) вещества (веществ) в нескольких дозированных единицах, для установления их соответствия предписанным пределам. Способ прямого определения можно применять во всех случаях.

Расчётно-массовый способ применим к следующим лекарственным формам:

(1) растворы в однодозовых упаковках и в мягких капсулах;

(2) твердые лекарственные формы (в том числе порошки, гранулы и стерильные лекарственные формы) в однодозовой упаковке, не содержащие другие действующие (активные) и вспомогательные вещества;

(3) твердые лекарственные формы (включая стерильные лекарственные формы), расфасованные в однодозовую упаковку, с добавлением других действующих (активных) веществ или вспомогательных веществ или без них, приготовленные из истинных растворов и лиофилизированные в конечной упаковке;

(4) твёрдые капсулы, таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 25 мг или более действующего (активного) вещества, составляющего 25 % или более от массы дозированной единицы или, в случае твёрдых капсул, содержимого капсулы, за исключением случаев, когда однородность других действующих (активных) веществ, присутствующих в меньших количествах, подтверждается соответствием требованиям испытания, проводимого способом прямого определения.

Для всех лекарственных форм, не соответствующих условиям испытания, проводимого расчётно-массовым способом, указанным выше, обязательным является способ прямого определения.

В качестве альтернативы для лекарственных препаратов, не соответствующих пороговому значению 25 мг/25 %, испытание на однородность дозированных единиц

способом прямого определения может быть заменено на испытание расчетно-массовым способом при разрешении уполномоченного органа.

Данное изменение допустимо при наличии опыта промышленного производства лекарственного препарата и при условии, что относительное стандартное отклонение (ОСО, RSD) концентрации действующего (активного) вещества, которое рассчитано на основании валидационных данных технологического процесса, полученных не менее чем на трех сериях промышленного масштаба, с учетом результатов фармацевтической разработки, не превышает 2 %.

Для расчета относительного стандартного отклонения, используют концентрацию действующего (активного) вещества (*м/м* или *м/об*), вычисленную как отношение результата количественного определения действующего (активного) вещества в дозированной единице к массе (или объему) индивидуальной дозированной единицы. Формула расчета RSD приведена в таблице 2.1.9.14.-2.

Таблица 2.1.9.14-1 – *Применение способа прямого определения и расчётно-массового способа для лекарственных форм*

Лекарственные формы	Тип	Подтип	Дозировка и относительное содержание действующего (активного) вещества	
			≥ 25 мг и ≥ 25%	< 25 мг или < 25 %
Таблетки	без оболочки		РМ	ПО
	покрытые оболочкой	покрытые плёночной оболочкой	РМ	ПО
		другие	ПО	ПО
Капсулы	твёрдые		РМ	ПО
	мягкие	суспензии, эмульсии, гели	ПО	ПО
		растворы	РМ	РМ
Твёрдые лекарственные формы в однодозовых упаковках	однокомпонентные		РМ	РМ
	многокомпонентные	растворы, лиофилизированные в конечной упаковке	РМ	РМ
		другие	ПО	ПО
Растворы в однодозовых упаковках			РМ	РМ
Другие: лекарственные формы, не относящиеся к другим категориям в данной таблице, в том числе суппозитории, трансдермальные пластыри, а также мягкие лекарственные			ПО	ПО

формы для нанесения на кожу, предназначенные для оказания системного действия действующего (активного) вещества			

Таблица 2.1.9.14-2

Переменная величина	Определение	Условия	Значение
$\bar{X}$	Среднее значение содержания действующего (активного) вещества в дозированной единице (для выборки $x_1, x_2, \ldots, x_n$), выраженное в процентах от заявленного		
$x_1, x_2, \ldots, x_n$	Содержание действующего (активного) вещества в каждой из испытуемых дозированных единиц, выраженное в процентах от заявленного		
n	Объём выборки (число дозированных единиц)		
k	Константа приемлемости	Если n = 10, то	2,4
		Если n = 30, то	2,0
s	Стандартное отклонение		$\left[\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{X})^2}{n-1}\right]^{1/2}$
RSD	Относительное стандартное отклонение		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (случай 1) следует применять при $T \leq 101{,}5$	Референсное (опорное) значение	Если 98,5 % ≤ $\bar{X}$ ≤ 101,5 %, тогда	$M = \bar{X}$ $(AV = ks)$
		Если $\bar{X}$<98,5 %, тогда	M = 98,5 % $(AV = 98{,}5 - \bar{X} + ks)$
		Если $\bar{X}$ > 101,5 %, тогда	M = 101,5 % $(AV = \bar{X} - 101{,}5 + ks)$

Переменная величина	Определение	Условия	Значение
M (случай 2) следует применять при $T > 101{,}5$	Референсное (опорное) значение	Если 98,5 % ≤ $\bar{X}$ ≤ T, тогда	$M = \bar{X}$ $(AV = ks)$
		Если $\bar{X}$ < 98,5 %, тогда	M = 98,5 % $(AV = 98{,}5 - \bar{X} + ks)$
		Если $\bar{X} > T$, тогда	M = T, в процентах $(AV = \bar{X} - T + ks)$
Приемлемое значение (AV)			Основная формула: $\lvert M - \bar{X}\rvert + ks$ Расчёты для разных случаев указаны выше
$L1$	Максимальное приемлемое значение		$L1$=15,0 если не указано иное
$L2$	Максимальный приемлемый диапазон отклонений каждой испытанной дозированной единицы от рассчитанного значения M	Нижняя граница индивидуального значения дозированной единицы не менее 0,75M, верхняя граница не более 1,25M (основано на значении $L2$=25,0)	$L2$=25,0 если не указано иное
T	Целевое значение содержания действующего (активного) вещества в дозированной единице в момент производства, выраженное в процентах от заявленного. T = 100 % или T – целевое значение содержания действующего (активного) вещества в дозированной единице, подтверждённое производителем, если не указано иное		

СПОСОБ ПРЯМОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Отбирают не менее 30 дозированных единиц и проводят испытание в соответствии с указаниями для каждой дозированной лекарственной формы. При различии методик количественного определения и определения однородности дозированных единиц

способом прямого определения, при необходимости, рассчитывают поправочный коэффициент для второй методики.

Твёрдые лекарственные формы. Количественное определение действующего (активного) вещества проводят в каждой из 10 отобранных дозированных единиц с использованием подходящего способа. Рассчитывают приемлемое значение (Таблица 2.1.9.14-2).

Жидкие или мягкие лекарственные формы. Количественное определение действующего (активного) вещества проводят в каждой из 10 отобранных дозированных единиц с использованием подходящего способа. Испытание проводят на количестве тщательно перемешанного материала, извлекаемого из индивидуальной упаковки в условиях обычного использования. Результаты выражают в виде доставляемой дозы. Рассчитывают приемлемое значение (Таблица 2.1.9.14-2).

Расчёт приемлемого значения

Приемлемое значение (AV) рассчитывают по формуле (определения переменных величин представлены в таблице 2.1.9.14.-2):

$$|M - \bar{X}| + ks$$

РАСЧЁТНО-МАССОВЫЙ СПОСОБ

Количественное определение действующего (активного) вещества (веществ) проводят на репрезентативном образце серии лекарственного препарата с использованием подходящей методики. Полученное значение представляет собой результат А, выраженный в процентах от заявленного содержания (см. раздел *Расчет приемлемого значения*). Предполагают, что концентрация (масса действующего (активного) вещества на массу дозированной единицы) является однородной.

Отбирают не менее 30 дозированных единиц и проводят испытание в соответствии с указаниями для каждой лекарственной формы.

Таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой. Точно взвешивают каждую из 10 таблеток. Рассчитывают содержание действующего (активного) вещества в каждой таблетке, выраженное в процентах от заявленного содержания на основании индивидуальной массы таблеток и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Твёрдые капсулы. Точно взвешивают каждую из 10 капсул, идентифицируя каждую из них индивидуально. Извлекают содержимое каждой капсулы подходящим способом. Точно взвешивают каждую пустую оболочку и вычисляют для каждой капсулы массу содержимого капсулы по разности массы капсулы и массы оболочки. Рассчитывают содержание действующего (активного) вещества в каждой капсуле на основе массы содержимого капсул и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Мягкие капсулы. Точно взвешивают каждую из 10 капсул для получения их общей массы, идентифицируя каждую из них индивидуально. Извлекают содержимое каждой капсулы, разрезая ее чистым и сухим подходящим инструментом (ножницы или острое лезвие), промывают оболочку капсулы подходящим растворителем. Дают оставшемуся в оболочках растворителю испариться при комнатной температуре в течение около 30 мин, избегая поглощения или потери влаги. Взвешивают каждую оболочку и рассчитывают массу содержимого капсул. Рассчитывают содержание действующего (активного) вещества в каждой капсуле на основе массы содержимого капсул и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Твёрдые лекарственные формы, кроме таблеток и капсул. Определение проводят в соответствии с указаниями для твёрдых капсул, применяя указанную процедуру к каждой дозированной единице. Рассчитывают приемлемое значение.

Жидкие или мягкие лекарственные формы. Точно взвешивают количество жидкости или мягкого содержимого, извлекаемое из каждой из 10 индивидуальных

упаковок в условиях обычного применения. При необходимости рассчитывают эквивалентный объём после определения плотности. Рассчитывают содержание действующего (активного) вещества в каждой упаковке на основе массы содержимого капсул и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Расчёт приемлемого значения. Приемлемое значение (AV) рассчитывают, как указано в разделе *Способ прямого определения*, заменив содержание действующего (активного) вещества в каждой дозированной единице на расчетное содержание.

Содержание действующего (активного) вещества в каждой дозированной единице, взятой для испытания ($x_1, x_2 \ldots, x_n$), рассчитывают по формуле.

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\overline{W}},$$

где: $w_1, w_2, \ldots, w_n$ – масса каждой испытуемой дозированной единицы;

A – содержание действующего (активного) вещества (в процентах от заявленного содержания), полученное с использованием подходящей аналитической методики (количественное определение);

$\overline{W}$ – среднее значение массы дозированной единицы ($w_1, w_2, \ldots, w_n$).

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Используют следующие критерии, если не указано иное.

Твёрдые, мягкие и жидкие лекарственные формы. Лекарственный препарат выдерживает испытание, если приемлемое значение для первых 10 дозированных единиц меньше или равно значению $L1$, выраженному в процентах. Если приемлемое значение больше значения $L1$, выраженного в процентах, проводят испытания следующих 20 дозированных единиц и рассчитывают приемлемое значение. Лекарственный препарат выдерживает испытание, если итоговое приемлемое значение 30 дозированных единиц меньше или равно значению $L1$, выраженному в процентах, и при этом отсутствует дозированная единица с содержанием менее $(1-L2 \times 0{,}01)\ M$ и более $(1+L2 \times 0{,}01)\ M$ при расчёте приемлемого значения способом прямого определения и расчетно-массовым способом. Значения $L1$ и $L2$ составляют 15,0 и 25,0, соответственно, если не указано иное.