п. 6 стр. 28

Приложение № 1

УТВЕРЖДЕНО

Федеральной службой по надзору
в сфере здравоохранения и
социального развития
Приказ от 13.09.2004 № 145-ПР/04

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

РАСТВОРЕНИЕ

ОФС 42 - 0003 - 04

Вводится взамен ОФС 42-0003-00

Срок введения установлен

с «____» _____ г.

Срок действия

по «____» _____ г.

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества лекарственного вещества, которое в условиях, указанных в частной фармакопейной статье, за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

В частной фармакопейной статье на конкретную твердую дозированную лекарственную форму регламентируются:

- тип аппарата;
- среда растворения – состав и объем;
- скорость вращения мешалки для аппаратов I и II или скорость потока среды растворения для аппарата III;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения лекарственного вещества или лекарственных веществ, высвободившихся в среду растворения;
- процентное содержание лекарственного вещества или лекарственных веществ, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время.

Испытание «Растворение» проводится при контроле качества лекарственной формы для подтверждения постоянства её свойств и надлежащих условий производственного процесса.

В зависимости от скорости высвобождения лекарственных веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяются на группы:

1 группа: таблетки; таблетки покрытые оболочкой; капсулы.

2 группа: таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы.

3 группа: таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

Испытание «Растворение» для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных формдопускается проводить по наименее

растворимому лекарственному веществу.

Аппараты. Выбор аппарата зависит от физико-химических свойств твердой дозированной лекарственной формы.

Все части аппарата, которые могут контактировать с лекарственным средством и средой растворения, должны быть химически инертными и не влиять на результаты анализа. Металлические части аппаратуры должны быть изготовлены из нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом, чтобы гарантировать отсутствие их взаимодействия со средой растворения или лекарственным веществом.

Не должно быть частей аппарата или условий его сборки, которые могли бы вызвать вибрацию, движение или перемещение во время работы, кроме равномерного вращения перемешивающего устройства.

Аппараты для растворения должны соответствовать геометрическим и техническим параметрам, предусмотренным настоящей фармакопейной статьей.

Аппарат I. «Вращающаяся корзинка».

Аппарат I (рис. 1) состоит из:

– сосуда для растворения (C) с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала. Номинальная вместимость сосуда для растворения составляет 1000 мл. Высота сосуда для растворения составляет 168 ± 8 мм; внутренний диаметр – 102 ± 4 мм;

– двигателя с регулятором скорости, поддерживающим скорость вращения корзинки в пределах ± 4 % от скорости вращения корзинки, указанной в частной фармакопейной статье. Двигатель оснащен перемешивающим элементом, который состоит из металлической оси (A)

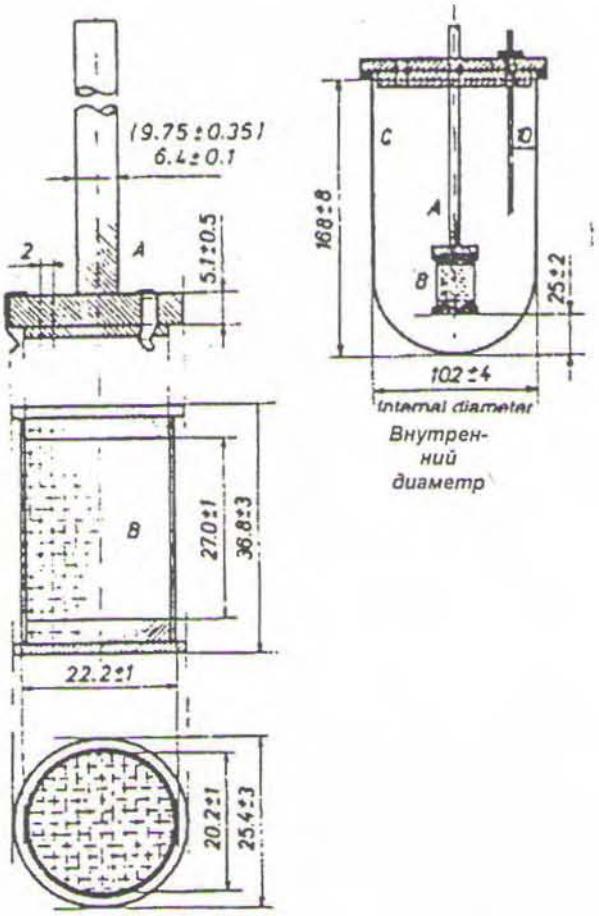

Рис. 1. Аппарат I. «Вращающаяся корзинка»

(размерность – миллиметры)

и цилиндрической корзинки (В). Металлическая ось должна вращаться плавно, без существенных колебаний. Ось вращения не должна отклоняться от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм.

Корзинка состоит из двух компонентов. Основная часть присоединена к оси. Наличие трех зажимов (клипов), или других подходящих устройств, удерживает съемную часть корзинки в процессе вращения. Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволочной сетки размером 40 x 40 меш (0,635 x 0,635

мм), в которой диаметр прута 0,25 ± 0,4 мм образует отверстия размером 0,40 ± 0,04 мм, если нет особых указаний по использованию сетки размером 20 х 20 меш (1,27 х 1,27 мм), где диаметр прута 0,40 мм, образует отверстия размером 0,90 ± 0,09 мм. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой.

При использовании агрессивных кислых растворов может использоваться корзинка, покрытая слоем золота толщиной 2,5 мкм.

Расстояние между дном сосуда для растворения и корзинкой должно составлять от 23 до 27 мм.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуды для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб.

Для поддержания температуры внутри сосуда во время испытания 37 °С ± 0,5 °С, аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Аппарат II. «Лопастная мешалка».

Аппарат II состоит из тех же частей, что и аппарат I.

Отличие аппарата II заключается в использовании в качестве перемешивающего элемента лопастной мешалки (рис. 2) вместо вращающейся корзинки.

Металлическая мешалка и металлический стержень представляют собой единый элемент.

Нижний край лопасти мешалки должен находиться на расстоянии от 23 до 27 мм от дна сосуда для растворения.

Металлическая мешалка и металлический стержень могут быть покрыты инертным материалом.

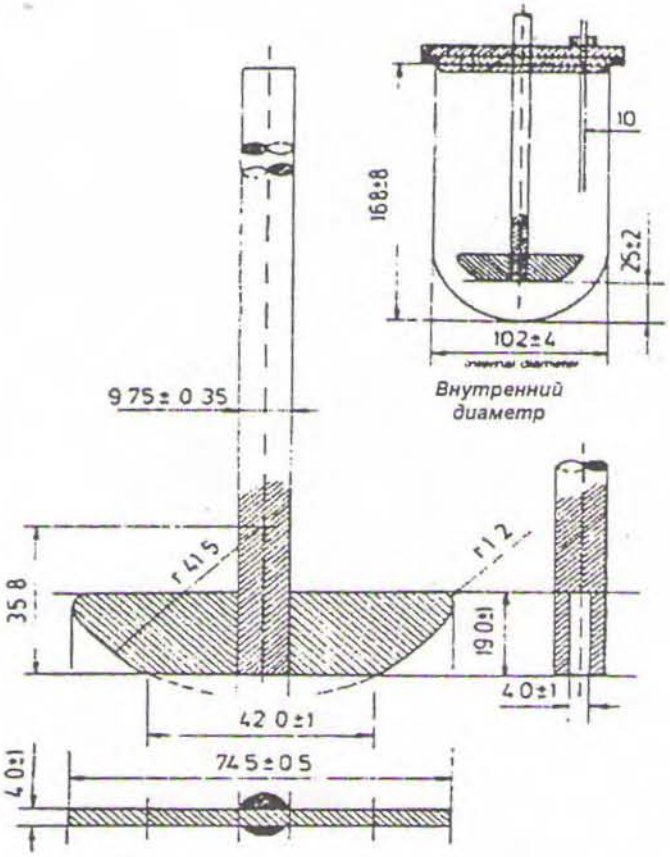

Рис. 2. Аппарат II. «Лопастная мешалка»

(размерность – миллиметры)

Аппарат III. «Проточная ячейка».

Аппарат III (рис. 3) состоит из:

– резервуара для среды растворения;

– насоса с синусоидальным профилем скорости 120 ± 10 импульсов/мин, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку; скорость потока среды растворения не должна превышать ± 5 %.

– проточной ячейки (рис. 3, 4, 5) из прозрачного инертного

материала, установленной вертикально над фильтрующей системой, предотвращающей продвижение нерастворенных частиц к верхней части ячейки. Стандартные диаметры ячеек составляют 12,0 и 22,6 мм. Размер ячейки, характеристики фильтрующей системы, скорость потока среды растворения должны быть указаны в частной фармакопейной статье;

– водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения в диапазоне значений 37 °С ± 0,5 °С.

Примечание. При проведении испытания «Растворение» могут быть использованы другие аппараты, описанные в зарубежных фармакопеях, основные характеристики которых должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

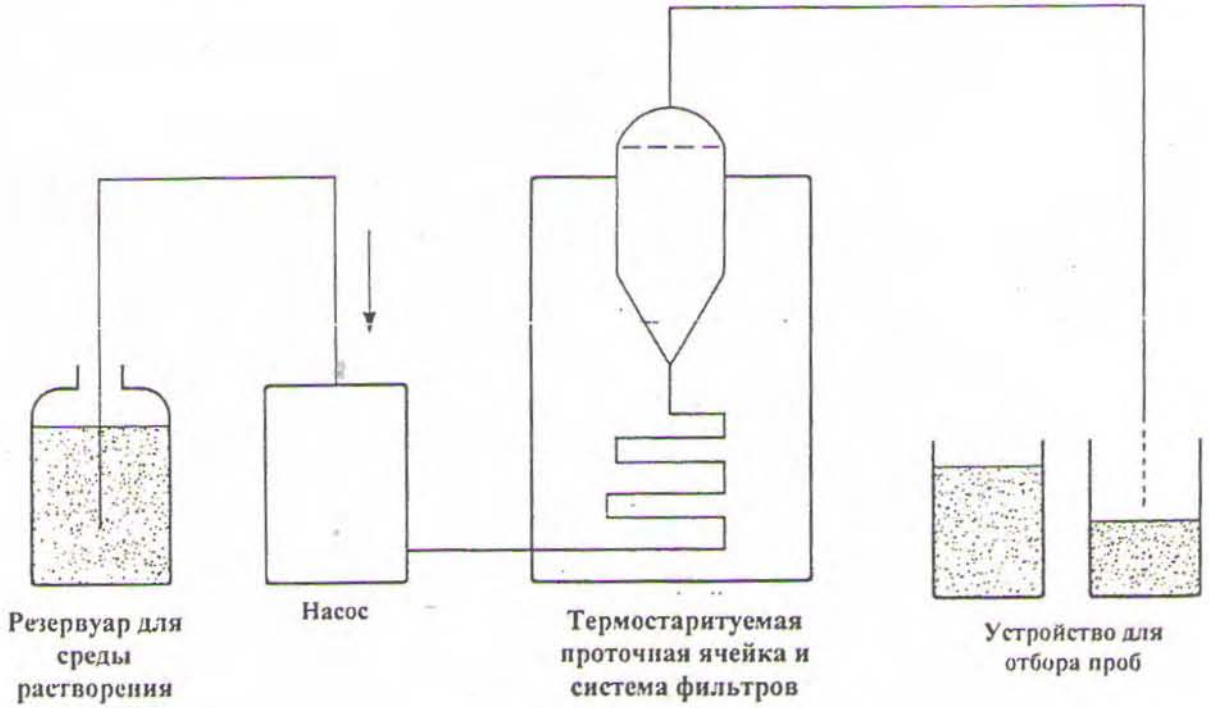

Рис. 3. Схема аппарата 3 «Проточная ячейка»

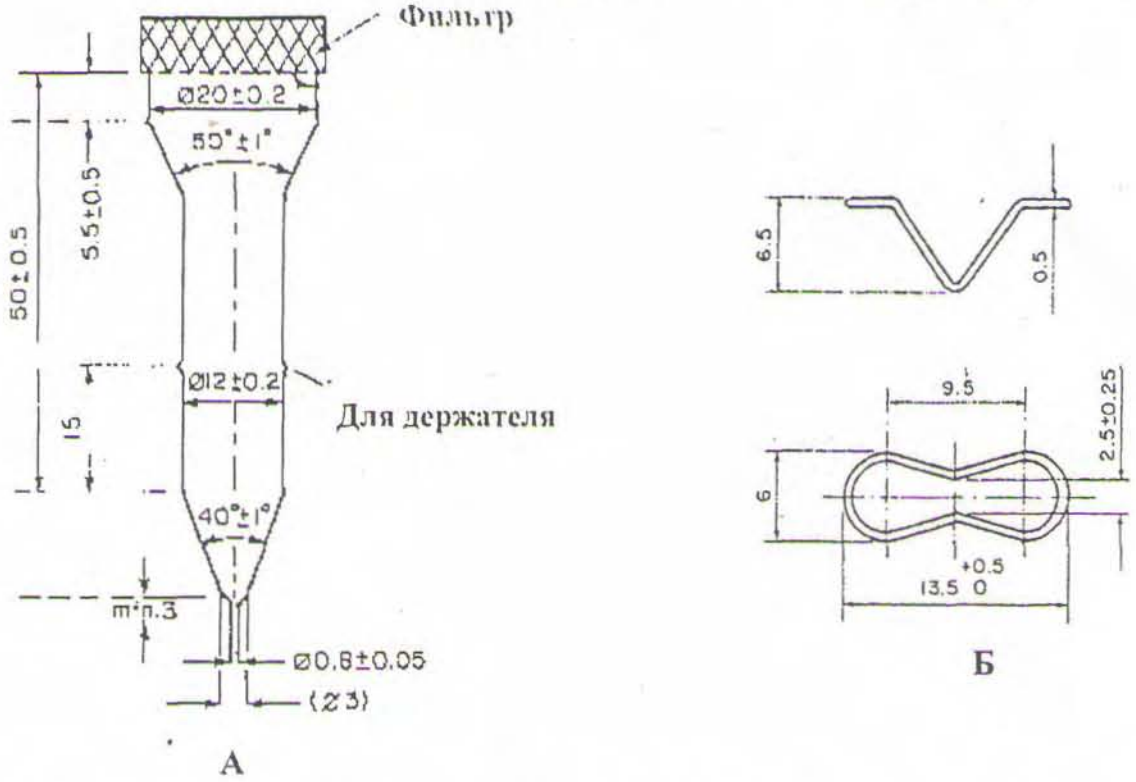

Рис. 4. Проточная ячейка размером 12,0 мм (А) и держатель таблеток для проточной ячейки размером 12,0 мм (Б)

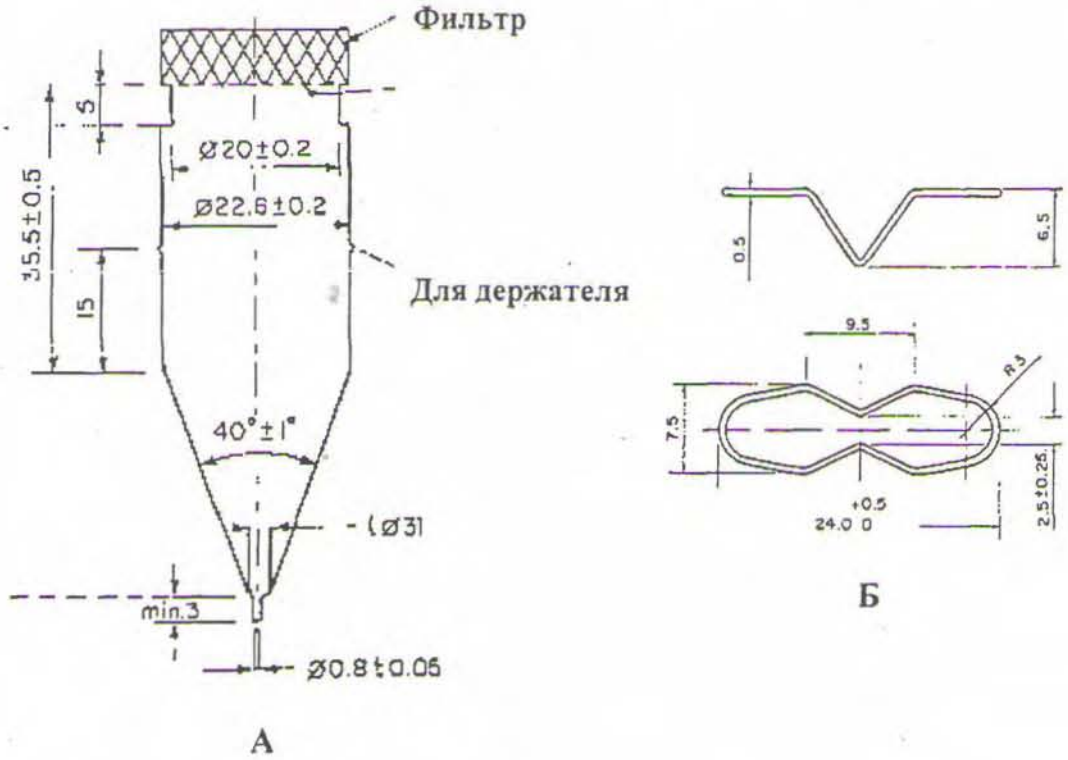

Рис. 5. Проточная ячейка размером 22,6 мм (А) и держатель таблеток для проточной ячейки размером 22,6 мм (Б)

Среда растворения. В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, буферные растворы с pH 6,8 – 7,6 (допустимое отклонение значений pH ± 0,05), а также другие растворы, указанные в частных фармакопейных статьях. Если твердые или мягкие желатиновые капсулы или таблетки, покрытые оболочкой, в состав которых входит желатин, не отвечают требованиям испытания «Растворение», когда в качестве среды растворения используется вода или среды с pH менее 6,8, то испытание проводится повторно в той же среде с добавлением очищенного пепсина (активностью не более 750000 Ед на 1 л), или если в качестве среды используются вода и среды с pH более 6,8 – испытание повторяется в той же среде с добавлением панкреатина (активностью не более 1750 Ед протеазной активности на 1 л). Условия проведения повторного испытания должны быть приведены в частной фармакопейной статье.

Использование водных растворов с добавлением ферментов, поверхностно-активных веществ (например, натрия додецилсульфат, твин-80 и др.) или органических растворителей должно быть обосновано на стадии разработки испытания.

Объем среды растворения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл.

Температура среды растворения должна контролироваться на протяжении всего исследования и составлять 37 °С ± 0,5 °С.

Перед использованием среда растворения должна быть **деаэрирована**. Для этого среду растворения нагревают до температуры около 41 °С, осторожно перемешивая, сразу же фильтруют под вакуумом через фильтр размерами пор не более 0,45 мкм, энергично перемешивая. После фильтрования продолжают воздействие вакуумом в течение 5 мин.

Для деаэрирования может использоваться любой другой валидированный метод удаления газов.

Необходимость деаэрирования среды растворения подтверждается экспериментально. Если деаэрирование не влияет на процесс высвобождения лекарственного вещества в среду растворения, то это должно быть оговорено в частной фармакопейной статье.

Скорость вращения мешалки. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, то скорость вращения мешалки должна составлять 100 об/мин (для аппарата «Вращающаяся корзинка») или 50 об/мин (для аппарата «Лопастная мешалка»).

Допустимое отклонение скорости вращения перемешивающего устройства не должно превышать ± 4 % от скорости вращения перемешивающего устройства, указанной в частной фармакопейной статье.

Отбор проб осуществляется из зоны сосуда для растворения, находящейся на ½ расстояния между поверхностью среды растворения и верхней частью съемного элемента корзинки или лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Время отбора проб должно быть указано в частных фармакопейных статьях. Время отбора проб должно соблюдаться с точностью ± 2 %.

Для препаратов *1 группы*, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, время отбора проб: через 45 минут после начала испытания.

Для препаратов *2 группы* должны быть указаны два отдельных нормируемых временных интервала: для кислотной стадии и щелочной стадии.

Для препаратов *3 группы* должно быть указано не менее трех временных интервалов.

После каждого отбора пробы объем среды растворения должен быть

возмещен тем же растворителем в объеме, равном объему отобранной аликвоты. Если предварительными исследованиями показано, что пополнение среды растворения не является обязательным, убыль среды растворения должна учитываться при расчете количества лекарственного средства, высвободившегося в среду растворения.

Аликвота раствора, отобранная из среды растворения, сразу же фильтруется через инертный фильтр, который не должен абсорбировать лекарственное вещество из раствора и содержать вещества, способные экстрагироваться средой растворения. Размер пор фильтра должен составлять не более 0,45 мкм, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества в растворе должен быть описан в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, должен быть валидирован в соответствии с установленными требованиями.

Если оболочка капсулы влияет на результаты анализа, то определяют фактор коррекции (поправку), для чего проводят испытание «Растворение» на капсулах, используемых при производстве данной лекарственной формы, не содержащих лекарственного вещества. Фактор коррекции учитывается при расчете содержания лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения. Фактор коррекции не должен превышать 25 % от заявленного содержания лекарственного вещества.

Когда аналитический метод определения содержания лекарственного вещества в растворе не позволяет оценивать растворение из одной единицы твердой дозированной лекарственной формы, допустимо проводить испытание с использованием нескольких единиц данной лекарственной формы («Объединенный образец») на каждый сосуд для растворения.

Методика проведения испытания. В сосуд аппарата для растворения помещают определенный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до 37 °С ± 0,5 °С.

При использовании аппарата «Вращающаяся корзинка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают по одной единице лекарственной формы в каждую из шести сухих корзинок аппарата. Опускают корзинки в среду растворения и включают мотор, вращающий перемешивающее устройство.

При использовании аппарата «Лопастная мешалка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, по одной единице лекарственной формы помешают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора должна предусматривать соответствующее грузило в виде проволоки из инертного материала или стеклянной спирали, удерживающее таблетки или капсулы на дне сосуда. Необходимо соблюдать осторожность для того, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

При использовании аппарата «Проточная ячейка» помещают 1 шарик диаметром 5 ± 0,5 мм и затем стеклянные шарики подходящего размера, обычно 1 ± 0,1 мм (входят в комплект аппарата) на дно конической части проточной ячейки для предотвращения прохождения жидкости в трубку. Единицу лекарственной формы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в ячейку или непосредственно в слой стеклянных шариков. Закрывают аппарат фильтрующей системой.

Для твердых дозированных лекарственных форм *2 группы* может использоваться одна из двух альтернативных методик проведения

испытания «Растворение». Ссылка на используемую методику приводится в частной фармакопейной статье.

Методика 1.

Испытание проводят в две стадии:

1-я стадия (кислотная). По 750 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до 37 °С ± 0,5 °С. Помещают по 1 таблетке или по 1 капсуле, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 часа, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирается аликвота среды растворения и сразу же анализируется по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов», таблица 2.

2-я стадия (щелочная). В каждый из шести сосудов для растворения, содержащих по 750 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, добавляют по 250 мл 0,2 М раствор натрия фосфата ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$), температура которого составляет 37 °С ± 0,5 °С (перемешивающее устройство аппарата продолжает работать). Доводят pH среды растворения до 6,8 ± 0,05 с помощью 2 М раствора кислоты хлороводородной или 2 М раствора натрия гидроксида. Продолжают процесс растворения в течение 45 минут, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. После отбора пробы раствора проводят определение содержания лекарственного вещества в растворе по методике, описанной в частной

фармакопейной статье. Результаты испытаний на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов», таблица 2.

Примечание: процедура добавления 0,2 М раствора натрия фосфата и доведения pH среды растворения до заданного значения должна проводиться в течение не более 5 мин.

Методика 2.

Испытание проводят в две стадии:

1-я стадия (кислотная). По 1000 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до 37 °С ± 0,5 °С. Помещают по 1 таблетке или по 1 капсуле, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 часа, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают аликвоту среды растворения и сразу же анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов», таблица 2.

2-я стадия (щелочная). Из каждого из сосуда для растворения удаляют 0,1 М раствор кислоты хлороводородной и помешают по 1000 мл 0,2 М раствора натрия фосфата ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$), имеющего значение pH 6,8 ± 0,05 и температуру 37 °С ± 0,5 °С. Допустимо переносить

испытуемые единицы твердой дозированной лекарственной формы из сосудов для растворения, содержащих 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, в сосуды для растворения, содержащие по 1000 мл 0,2 М раствора натрия фосфата, имеющего значение pH 6,8 и температуру 37 °С ± 0,5 °С. Процесс растворения продолжают в течение 45 минут, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Затем отбирают аликвоту среды растворения и сразу же анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытания на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов».

Примечание. Методика приготовления 0,2 М раствора натрия фосфата с pH 6,8 ± 0,05. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной и 0,2 М раствора натрия фосфата ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$) смешивают в соотношении 3:1 и, если необходимо, доводят pH полученного раствора 6,8 ± 0,05 с помощью 2 М раствора кислоты хлороводородной или 2 М раствора натрия гидроксида.

Для твердых дозированных лекарственных форм *3 группы* аппарат, методика испытания и аналитический метод определения содержания лекарственного вещества в растворе должны быть описаны в частной фармакопейной статье.

Интерпретация результатов.

1 группа. Таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; капсулы.

При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, имеющую температуру 37 °С ± 0,5 °С, в течение 45 минут при

скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин, должно составлять не менее 70 % (Q) от заявленного содержания.

Испытание проводят на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в таблице 1, стадия S_1.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 1, стадия S_2.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 12 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 1, стадия S_3.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

Таблица 1

Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твёрдых дозированных лекарственных форм *I группы*

Стадия	Число испытуемых образцов	Одна единица	Объединённый образец
1	2	3	4
S_1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее Q + 5 % от заявленного содержания лекарственного вещества.	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 6 испытуемых единиц лекарственной формы должно быть не менее Q + 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества.
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2$) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее Q – 15 % от заявленного содержания лекарственного вещества.	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2$) должно быть не менее Q + 5 % от заявленного содержания лекарственного вещества.
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы	Среднее количество перешедшего в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
		($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть не менее Q и только у 2 единиц в среду растворения может перейти менее Q – 25 % от заявленного содержания лекарственного вещества.	не менее Q от заявленного содержания лекарственного вещества.

2 группа: таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы.

Испытание проводят на 6 единицах или на 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы для каждой стадии (кислотной и щелочной).

Результаты испытания на каждой стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в таблице 2, этап S_1.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 2, этап S_2.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов

проводится согласно таблице 2, этап S_3.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одном из этапов исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

Таблица 2

Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твёрдых дозированных лекарственных форм *2 группы*

Этап	Число испытуемых образцов	Одна единица или объединённый образец
1	2	3
1-я стадия (кислотная)		
S_1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц (S_1 + S_2) не должно быть более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося лекарственного вещества из которой превышает 25 % от заявленного содержания.
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц (S_1 + S_2 + S_3) не должно быть более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося лекарственного вещества из которой превышает 25 % от заявленного содержания.
2-я стадия (буферная)		
S_1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее Q + 5 % от заявленного содержания лекарственного вещества.

Продолжение таблицы 2

1	2	3
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц (S_1 + S_2) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения высвободилось бы менее Q – 15 % от заявленного содержания лекарственного вещества.
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц (S_1 + S_2 + S_3) должно быть не менее Q и только у 2 единиц в среду растворения может высвободиться менее Q – 25 % от заявленного содержания лекарственного вещества.

3 группа: таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

Испытание проводят на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в таблице 3, стадия S_1.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 3, стадия S_2.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 12 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно

таблице 3, стадия S_3.

Если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям, серия бракуется.

Таблица 3

Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твёрдых дозированных лекарственных форм *3 группы*

Стадия	Число испытуемых образцов	Одна единица или объединённый образец
1	2	3
S_1	6	Не должно быть ни одной испытуемой единицы, для которой количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества находится за пределом установленных диапазонов и значений, величина которых менее установленного значения для конечного времени испытания.
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц ($S_1 + S_2$) должно лежать в пределах установленных диапазонов и должно быть не менее установленного значения для конечного времени испытания. Если значение какой либо из испытуемых единиц выходит за пределы каждого из установленных диапазонов, то оно не должно быть более 10 % от заявленного и не должно быть более 10 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке испытания.
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц ($S_1 + S_2 + S_3$) должно лежать в пределах установленных диапазонов и должно быть не менее установленного значения для конечного времени испытания.

Продолжение таблицы 3

1	2	3
		Если значение какой либо из испытуемых единиц выходит за пределы каждого из установленных диапазонов, то может быть только 2 из 24 единиц со значением более 10 % от заявленного и более 10 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке испытания. Не должно быть ни одной единицы со значением более 20 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке.

Председатель Фармакопейного государственного комитета Минздрава России, академик РАМН А. П. Арзамасцев

«___»_____ г.

Главный Ученый секретарь Фармакопейного государственного комитета Минздрава России доктор фарм. наук В. Л. Багирова

«___»_____ г.