

М.В. Дмитриева, Д.А. Леонтьев

АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИСПЫТАНИЙ НА РАСТВОРЕНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ ДОПОЛНЕНИЯ 2 ГФУ.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Ключові слова: стандартизація випробувань на розчинення, профілі розчинення.

Ключевые слова: стандартизация испытаний на растворение, профили растворения.

У зв'язку з введенням в дію Доповнення 2 ДФУ проведено систематичне дослідження критичних чинників методики випробування на розчинення. Запропоновані підходи до стандартизації методик тесту «Розчинення» та порівняння профілів розчинення. Розроблені підходи апробовані при розробці методик випробування на розчинення препарату Новалгін та при вивченні профілів розчинення препаратів ламотриджину.

В связи с введением в действие Дополнения 2 ГФУ проведено систематическое исследование критических факторов методик испытания на растворение. Предложены подходы к стандартизации методик теста «Растворение» и сравнения профилей растворения. Разработанные подходы апробированы при разработке методик испытаний на растворение препарата Новалгин и при изучении профилей растворения препаратов ламотриджина.

The systematic investigation of critical factors of procedures of dissolution was performed in connection with coming in force Addition 2 of State Pharmacopoeia of Ukraine. Approaches are offered to standardization of procedures of dissolution and comparisons of dissolution profiles. The developed approaches are approved at development of methods of tests on dissolution of preparation of Novalgin and at the study of dissolution profiles of preparations of lamotrydine.

С введением в действие Дополнения 2 Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) вступили в силу требования общей статьи 2.9.3. «Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» [1]. В статью введены новые требования к методике проведения испытаний и новые подходы к оценке результатов испытания. Кроме того, в ГФУ Дополнение 2 введены другие общие статьи, связанные с испытанием Растворение [2, 3]. В связи с этим возникла необходимость выявить критические моменты методики, которые необходимо учитывать как при проведении испытаний на растворение, так и при валидации методик.

Ведущие мировые фармакопеи уделяют большое внимание обеспечению корректности проведения испытаний на растворение. Так, на фоне постоянно ведущихся работ по усовершенствованию и стандартизации теста «Растворение» в американскую фармакопею (USP) 30-го издания вошла общая статья «Процедура растворения: проведение и валидация» [4] и обсуждается введение общей статьи «Рекомендации к испытаниям на растворение» в Европейскую фармакопею (EP) [5], в которых уделено внимание стандартизации многих аспектов испытания на растворение.

Учитывая актуальность данного вопроса, нами было проведено систематическое исследование критических факторов методики испытания на растворение, стандартизация которых, по нашему мнению, недостаточно или неоднозначно освещена в литературе.

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ОБЪЕМА СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ

В части требований к методике проведения испытаний, в общую статью 2.9.3. впервые включено требование к неопределенности объема среды растворения (+ 1 %).

Рекомендуемый объем среды растворения [1] составляет от 500 до 900 мл. Возникает вопрос, каким способом возможно доставить заданный объем с необходимой неопределенностью. Допустимая погрешность мерных цилиндров для объема 1000 мл составляет 10 мл [6]. Формальная неопределенность измерения (ϵ , %) объема 900 мл (наиболее часто используемый объем) мерным цилиндром объемом 1000 мл составит

$$\epsilon, \% = 10 \text{ мл} / 900 \cdot 100\% = 1,1\% ; \text{соответственно для объе-}$$

ма 600 мл: $\epsilon, \% = 1,7\%$. Однако фактическая неопределенность мерной посуды может быть как большей заявленной в спецификации, так и меньшей. Нами было экспериментально проверена неопределенность доставки объема 900 мл для разных цилиндров и разных аналитиков (табл 1).

Таблица 1

№ цилиндра	Фактическое значение для номинально объема 900 мл	Отклонение в % от номинального объема	Отклонения, прогнозируемые при работе с данным цилиндром, %
№1	908	-0.9	-1.0
№2	899	0.1	0.2
№3	918	-2.0	-2.1
№3 аналитик 2	917	-1.9	-2.0
№3 стажер	918	-2.0	-2.1

Таким образом, для двух из трех цилиндров, имеющих в лаборатории, требования к неопределенности доставки среды растворения не выдерживались.

В связи с этим представляет интерес оценка погрешностей доставки объема среды растворения весовым методом. Среда растворения в соответствии с рекомендациями ГФУ представляют собой буферные растворы с достаточно низкой концентрацией солей, плотность которых [7] при оценке объема по весу исходя из принципа незначимости можно приравнять к единице. В соответствии с требованиями объем среды растворения измеряется при 20 – 25°C, затем она нагревается до 37°C и отбор проб производится уже из нагретой среды растворения. Поскольку в среде растворения находятся разбавленные растворы, то при нагревании они ведут себя так же как вода. Даже с учетом данного изменения плотности доставленный объем можно считать равным $1 \text{ г} = 1 \text{ мл}$ (т.е. не принимать во внимание какие-либо поправки).

При использовании мерного цилиндра необходимо обязательно проводить верификацию мерной посуды. Также рациональным представляется внутрिलाбораторное тестирование персонала. В связи с этим весовой ме-

тод является предпочтительным как менее трудоемкий и более надежный.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАВ В СРЕДАХ РАСТВОРЕНИЯ.

Критическим моментом методики испытания на растворение является использование поверхностно-активных веществ (ПАВ) в составе сред растворения. В статье 2.9.3. впервые появилось указание о том, что для испытания препаратов, которые содержат трудно растворимые в воде действующие вещества, может понадобиться модификация среды растворения. Для этого предлагается использовать низкие концентрации ПАВ в средах растворения. Однако, среди множества сред растворения, рекомендуемых официальными руководствами [8, 9, 10, 11] не приводится ни одной методики приготовления среды, содержащей какое-либо ПАВ.

В статье USP [4] приведены ПАВ, рекомендуемые к применению, и даны краткие указания о том, что ПАВ можно применять в средах в присутствии кислот или буферных растворов или без них. Подбирать конкретное ПАВ и его концентрацию предложено эмпирически путем сравнения профилей растворения препарата в средах с различными концентрациями исследуемых ПАВ.

В статье FDA [12] изучалось влияние природы и концентрации различных коммерчески доступных ПАВ на высвобождение действующего вещества в процессе испытания на растворение для отдельных препаратов. Однако каких-либо общих рекомендаций по применению ПАВ в средах растворения в этой статье также не приведено. В этой связи актуальной является проблема стандартизации подходов применения ПАВ в средах растворения.

Учитывая тот факт, что рекомендуемым методом количественного определения действующего вещества в испытании на растворение является спектрофотометрический метод [4], нами было изучено поглощение растворов наиболее распространенных ПАВ в концентрациях, рекомендуемых для исследования [12] в средах растворения с pH 1,2, 4,5, 6,8 и в воде с целью определить рекомендуемую область длин волн для измерений растворов ПАВ в соответствии с требованиями к оптической плотности (ОП) растворителей ГФУ [13]. В соответствии с этими требованиями ОП растворителей не должна превышать 0,4 единицы, а оптимальное её значение должно составлять не более 0,2 единиц ОП.

Исследование было проведено для представителей трех групп ПАВ: анионных – натрия лаурил сульфат (SLS); катионных – цетилтриметиламмония бромид (СТАВ); неионогенных – Твин 80 (Twin 80) (табл. 1).

Следует отметить, что при попытке получить даже 0,05% раствор SLS в среде растворения с pH 6,8 образуется осадок. Причиной этого, по-видимому, является процесс образования труднорастворимой в воде соли натрия лаурил фосфата.

Результаты исследования оптической плотности полученных растворов представлены на рис. 1, 2 и в табл. 2.

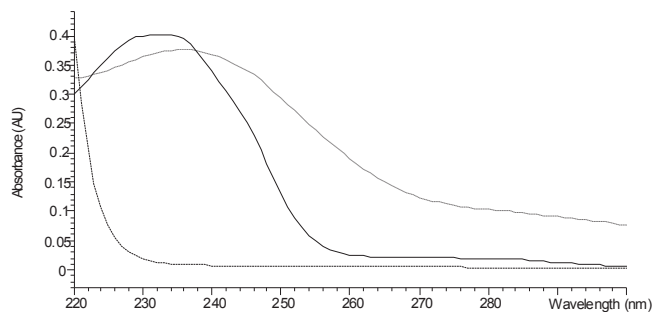


Рис. 1. Типичные спектры растворов ПАВ в средах растворения с pH 1,2, 6,8 и в воде в концентрациях, допустимых для измерения СФ-методом в соответствии с требованиями ГФУ.

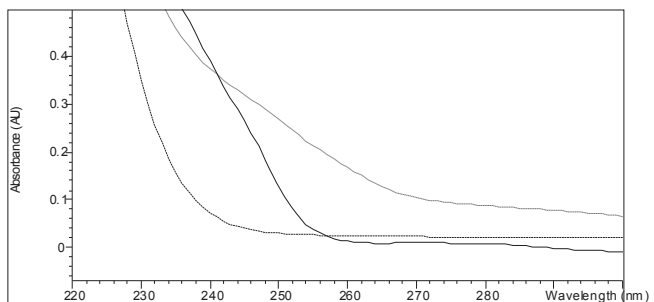


Рис. 2. Спектры растворов ПАВ в среде растворения с pH 4,5 (ацетатный буферный раствор) в концентрациях, допустимых для измерения СФ-методом в соответствии с требованиями ГФУ.

Примечание. 1 – СТАВ; 2 – SLS; 3 – Twin 80

Таблица 2.

Область длин волн, при которых ОП указанных сред растворения соответствует требованиям статьи 2.2.25.

Дополнения 2 ГФУ

ПАВ	С, %	Рекомендованная область длин волн (ОП ? 0,2), нм		
		pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8 вода
СТАВ	0.1	220 - 800		
	2.0	240 - 800	230 - 800	240 - 800 230 - 800
SLS	0.1	220 - 800		осадок 220 - 800
	0.5	220 - 800		осадок 220 - 800
	1.0	260 - 800 (220 - 800)		осадок 260 - 800 (220 - 800)
	2.0	280 - 800 (260 - 800)		осадок 280 - 800 (260 - 800)
Twin 80	0.008	240 - 800		
	0.015	250 - 800 (240 - 800)		
	0.02	255 - 800 (245 - 800)		
	0.1	290 - 800 (260 - 800)		
	2.0	360 - 800 (330 - 800)		

* – в скобках указана допустимая область длин волн (ОП ≤ 0,4)

Таким образом, использование ПАВ в средах растворения ограничивается, с одной стороны, требованиями ГФУ к оптической плотности растворителей, а с другой стороны – растворимостью ПАВ в указанных средах растворения.

ФИЛЬТРАЦИЯ ПРОБ

В работе [14] обозначена проблема корректного использования различных фильтрующих материалов и приведены рекомендации по их использованию. Однако в круг рассмотренных фильтрующих материалов не вошли бумажные фильтры («белая лента», «синяя лента»), применение которых часто предписывается в



спектрофотометрических методиках АНД отечественных производителей. Нами было исследовано изменение оптической плотности среды растворения с рН 6,8 при фильтрации через фильтры «белая лента», «синяя лента» и фильтровальную бумагу, а также через типичный современный фильтр ACRODISC 25/0,45 мкм GHP фирмы WATERS, аналогичный которому был исследован в статье [14]. УФ-спектры, полученные в результате исследований представлены на рис. 3.

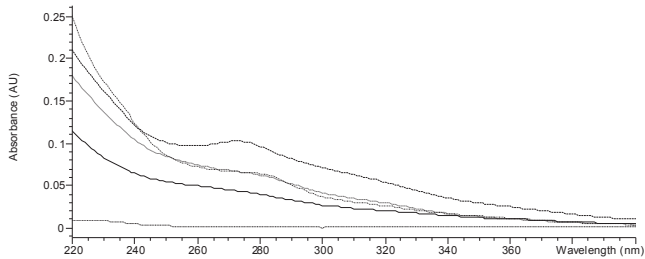


Рис. 3. Спектры среды растворения рН 6,8, отфильтрованной через различные фильтрующие материалы: 1 – фильтровальная бумага по ТУ 2642-001-42624157-98; 2 – «синяя лента» фирмы SARTORIUS; 3 – ACRODISC 25/0,45 мкм GHP фирмы WATERS; 4 – «синяя лента» по ТУ 2642-001-42624157-98; 5 – «белая лента» по ТУ 2642-001-42624157-98.

Как видно из рисунка, бумажные фильтры делают определенный вклад в величину ОП. Исходя из принципа незначимости [15] вклад в оптическую плотность фильтрующего материала (Δ_f) должен быть незначим по сравнению с допустимой неопределенностью методики (Δ_{As}) $\Delta_f \leq 0,32 * \Delta_{As}$. Для теста «Растворение» $\Delta_{As} = 3\%$ [2]. Соответственно вклад Δ_f не должен превышать 0,96 %. Обычно в отечественных АНД ОП составляет 0,4 – 0,7. Тогда, считая от среднего значения этого интервала (0,55) вклад в ОП фильтрующего материала не должен превышать $0,55 * 0,96 / 100 = 0,005$ единиц. Это условие выполняется для исследованных бумажных фильтров начиная с длины волны более 400 нм, тогда как фильтр ACRODISC 25/0,45 мкм GHP с полипропиленовой мембраной удовлетворяет рассчитанному критерию на всем исследованном интервале длин волн.

При использовании бумажных фильтров следует проводить дополнительные исследования, доказывающие отсутствие их значимого вклада в оптическую плотность измеряемых растворов.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСВОБОДИВШЕГОСЯ ВЕЩЕСТВА В ТЕСТЕ «РАСТВОРЕНИЕ»

В связи с изменением подходов к регламентации количества высвободившегося вещества (Q) в общей статье 2.9.3. обоснована необходимость расширения диапазона валидации методик (50 – 130 %) [16]. Данный диапазон валидации методик теста «Растворение» введен в общую статью 2.2.N.2. «Валидация аналитических методик и испытаний» Дополнения 2 ГФУ. В соответствии с расширением диапазона применения методики ужесточаются требования к критериям параметров линейности (a, r, RSD/b). Зависимость указанных критериев от диапазона применения методик теста «Растворение» в общем виде представлена в табл. 3.

© М.В. Дмитриева, Д.А. Леонтьев, 2008

Таблица 3

Критерии линейности	Интервал концентраций	
	80 % - 120 %	50 % - 130 %
Для методик теста «Растворение» $\Delta_{As} = 3\%$		
Свободный член а	$ a \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - (80/100)} = 4,8$	$ a \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - (50/100)} = 1,92$
2. Критерий практической незначимости		
Относительное остаточное стандартное отклонение RSD_{rel}	$RSD_{rel} / b \leq \frac{\Delta_{As}}{t(95\%,7)} = \frac{3,0}{1,895} = 1,58\%$	
Коэффициент корреляции r	$RSD_y = \sqrt{\frac{\sum (C_i - C_{cp})^2}{C_{cp}^2 \cdot (g-1)}} \cdot 100\%$	
	$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{RSD_{rel}}{RSD_y}\right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{1,58}{16,9}\right)^2} = r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{RSD_{rel}}{RSD_y}\right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{1,58}{30,42}\right)^2} = 0,99865$	
	0,99865	
Критерии линейности	Интервал концентраций	
	80 % - 120 %	50 % - 130 %
Для методик теста «Растворение» $\Delta_{As} = 3\%$		
Свободный член а	$ a \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - (80/100)} = 4,8$	$ a \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - (50/100)} = 1,92$
2. Критерий практической незначимости		
Относительное остаточное стандартное отклонение RSD_{rel}	$RSD_{rel} / b \leq \frac{\Delta_{As}}{t(95\%,7)} = \frac{3,0}{1,895} = 1,58\%$	
Коэффициент корреляции r	$RSD_y = \sqrt{\frac{\sum (C_i - C_{cp})^2}{C_{cp}^2 \cdot (g-1)}} \cdot 100\%$	
	$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{RSD_{rel}}{RSD_y}\right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{1,58}{16,9}\right)^2} = r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{RSD_{rel}}{RSD_y}\right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{1,58}{30,42}\right)^2} = 0,99865$	
	0,99865	

ВЫБОР МЕТОДА КОНЕЧНОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ.

Выбор метода количественного определения действующего вещества является важной и неотъемлемой частью методики испытания на растворение и определяется свойствами конкретного препарата. Этой проблеме уделено внимание в USP [4].

Учитывая большой объем эксперимента, для предотвращения разложения препарата после отбора проб следует минимизировать время анализа. Для этого методика подготовки проб к конечной аналитической операции (КАО) должна быть как можно менее трудоемкой, а сама КАО достаточно экспрессной. С этой точки зрения оптимальным методом выбора является спектрофотометрический метод (СФ).

Для веществ, которые быстро деградируют в кислой/щелочной среде, в организме могут действовать в основном продукты разложения действующего вещества. Метод, позволяющий определять суммарную концентрацию действующего вещества и продуктов его деградации (СФ), может быть предпочтительнее метода, разделяющего эти продукты (ВЭЖХ). Методом СФ измерения можно проводить в изобестической точке, где молярные показатели поглощения исходного вещества и продукта деградации одинаковы (например, методика определения высвобождения кетоконазола из таблеток в монографии USP).

Однако когда применение СФ метода невозможно или нецелесообразно, предпочтительным является метод ВЭЖХ. При определении высвобождения сразу нескольких действующих веществ метод ВЭЖХ может оказаться гораздо более экспрессным и экономичным.

В соответствии с приведенными выше рекомендация-

ми по выбору метода количественного определения и проведению валидации нами была разработана методика теста «Растворение» для многокомпонентного препарата Новалгин производства ООО «Стиролбиофарм» методом ВЭЖХ. В состав препарата входят парацетамол, пропифеназон и кофеин.

Были разработаны и обоснованы условия ВЭЖХ-методики, позволяющие одновременно определять все действующие вещества. Типичная хроматограмма испытуемого раствора представлена на рис. 4.

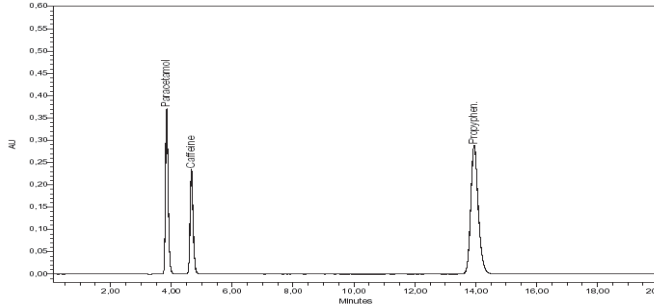


Рис. 4. Типичная хроматограмма испытуемого раствора, полученная в условиях разработанной методики.

Валидацию проводили по ранее разработанной [15] и успешно применяемой схеме в соответствии с требованиями [2] по следующим показателям: Специфичность; Робастность; Диапазон применения; Линейность, Правильность, Прецизионность; Внутрилабораторная прецизионность.

Остановимся подробнее на валидационных критериях, зависящих от ширины диапазона валидации методики. Для препарата Новалгин неопределенность методики пробоподготовки является значимой и составляет для парацетамола и пропифеназона 1,02 %, а для кофеина 1,23 %, что больше допустимого критического значения 0,96 %. Поэтому требования к допустимой неопределенности результатов анализа корректируют с учетом вклада неопределенности пробоподготовки.

Для парацетамола и пропифеназона:

$$\Delta_{As_Corrected} = \sqrt{3,0^2 - 1,02^2} = 2,8$$

Для кофеина:

$$\Delta_{As_Corrected} = \sqrt{3,0^2 - 1,23^2} = 2,7$$

Результаты валидации методики в части соответствия указанным критериям представлены в табл. 4.

Таблица 4

Вещество	Парацетамол		Пропифеназон		Кофеин	
	Значение	Требования	Значение	Требования	Значение	Требования
1) $ d \leq 1,895 \cdot s_b$						
2) $ d \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%) }{1 - (50/100)}$	0,51269	1) $\leq 1,01$ 2) $\leq 1,81$	-0,22678	1) $\leq 1,73$ 2) $\leq 1,81$	0,30563	1) $\leq 1,09$ 2) $\leq 1,75$
$RSD_{\text{в.д.}}/b$	0,44179	$\leq 1,49\%$	0,75510	$\leq 1,49\%$	0,47421	$\leq 1,45\%$
r	0,99988	$\geq 0,9988$	0,99966	$\geq 0,9988$	0,99987	$\geq 0,9989$

В результате проведенной валидации установлено, что валидационные параметры методики соответствуют критериям; методика позволяет достоверно определять количество действующих веществ в препарате Новалгин.

ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПОДОБИЯ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ.

В настоящее время одним из важнейших аспектов изу-

чения препарата как при разработке досье на вновь регистрируемый препарат, так и при внесении изменений в состав или технологическую схему производства препарата является доказательство его биоэквивалентности.

В соответствии со статьей 5.N.2. «Исследование биоэквивалентности и биоэквивалентности генерических лекарственных средств» Дополнения 2 ГФУ [3], а также документом ВОЗ [17] биоэквивалентность определенных групп препаратов можно доказывать *in vitro* путем сравнения профилей растворения препаратов. Чтобы получать объективные и надежные результаты сравнения профилей растворения, необходимо иметь достоверную методику их получения.

Общие указания статьи 2.9.3. в части стандартизации методики испытания распространяются и на исследования профилей растворения. Однако исследования профилей растворения обладают определенными особенностями, которые следует учитывать при стандартизации методик.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК. Исследования профилей растворения характеризуются большим объемом эксперимента и широким диапазоном изучаемых концентраций. Это приводит к ужесточению требований к критериям валидации. Поэтому предложено при обосновании критериев валидации методик количественного определения исходить из требований, предъявляемых к результатам изучения профилей растворения.

При изучении профиля растворения используют усредненный результат анализа 12 таблеток, при этом значение относительного стандартного отклонения (RSD) для каждой точки времени начиная со второй (в процентах от номинального содержания) не должно превышать 10 % (RSD_{Max}). Исходя из этого, для результата определения степени высвобождения из одной единицы твердого дозированного средства доверительный интервал (Δ_X) не должен превышать следующего значения:

$$\Delta_X = RSD_{Max} \cdot t(95\%, 11) = 10 \cdot 2,201 = 22,01\%$$

где $t(95\%, 11)$ – коэффициент Стьюдента для двустороннего распределения, числа степеней свободы $n = 12 - 1 = 11$ и вероятности 95 %.

Тогда неопределенность методики анализа (Δ_{As}) не будет значимо влиять на результат определения высвобождения с вероятностью 95 % при выполнении следующего соотношения:

$$\Delta_{As} \leq 0,32 \cdot \Delta_X = 7,04\%$$

Следует отметить, что данные требования используют только для валидационных характеристик, отражающих случайную составляющую погрешности в связи с тем, что для получения результата усредняется большое количество данных (12 таблеток). Для валидационных характеристик, отражающих присутствие систематических погрешностей (которые могут сдвигать все результаты в одну сторону), необходимо использовать критерий как для испытания Растворение ($\Delta_{As} \leq 3\%$).

ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДИК. В случае, когда в качестве препарата сравнения используется инновационный



препарат, качественный и количественный состав вспомогательных веществ для него зачастую неизвестен. Методика количественного определения, разработанная для испытуемого препарата, должна быть верифицирована для препарата сравнения. В рекомендациях для официальных лабораторий контроля качества лекарственных средств Европейского сообщества EDQM предложен минимальный набор показателей для верификации, а именно: специфичность; правильность; прецизионность (минимум 2 независимых определения); линейность (в трех точках, охватывающих интервал интересующих нас концентраций).

Предложено при проведении верификации использовать критерии, как при проведении валидации. Ввиду отсутствия информации о составе референтного препарата предложен следующий подход к оценке специфичности методики: при анализе таблеточной массы по методике определения высвобождения отклонение от номинального содержания не должно превышать 3 % (максимально допустимую неопределенность для испытания «Растворение»).

Нами было исследовано подобие профилей растворения для препаратов ламотриджина с учетом разработанных подходов к стандартизации методик исследования профилей растворения, а также с учетом рекомендаций [18] по изучению размера частиц и кристаллографической однородности исследуемой субстанции. Подтверждена кристаллографическая однородность образца субстанции. 100 % частиц по массе не превышают 100 мкм и возможные колебания в гранулометрическом составе разных серий субстанции ламотриджина не должны влиять на степень растворения таблеток и других твердых лекарственных форм ламотриджина [18, 19]. Результаты изучения растворения частиц субстанции ламотриджина по массе представлены в табл. 5.

Средний размер частиц, мкм	Максимум, мкм	Содержание фракции < 20 мкм, %	Содержание фракции < 50 мкм, %	Содержание фракции < 100 мкм, %
23,6	28,5	43,3	99,7	100,0

Результаты изучения линейности, прецизионности, правильности в диапазоне от 20 % до 140 % при валидации методики исследования профилей растворения препаратов ламотриджина представлены в табл. 6.

Параметры	Значения	Требования 1	Требования 2	Заключение
Линейность				
b	1,0303429			
s _b	0,0137131			
a	- 0,36174	≤ 2,24876	≤ 1,28	выдерживаются по первому критерию
s _a	1,1869312			
s ₀	1,4785391			
s ₀ /b	1,4349971	≤ 1,58345		выдерживаются
s _y	48,412292			
r	0,99953353	≥ 0,999465		выдерживаются
Прецизионность				
Δ _z	3,2716315	≤ 7,0		выдерживаются
Правильность				
Z _{cp} - 100	2,3	≤ 1,09	≤ 2,3	выдерживаются

При верификации методики для препарата сравнения содержание ламотриджина в анализируемом образце

составило 102 % от номинального содержания, что подтверждает специфичность методики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм//Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
2. 2.2.N.2. Валидація аналітичних методик і випробувань// Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. 5.N.2. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності генеричних лікарських засобів//Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. <1092> “Dissolution procedure: development and validation”.- The United State Pharmacopeia. – 30 ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 2007. – 3187 p.
5. Recommendations on dissolution testing//PHARMEUROPA. - Vol. 20. - № 3. - July 2008. - P. 525 – 527.
6. ГОСТ 1770-74 (СТ СЭВ 1247-78, СТ СЭВ 4021-83, СТ СЭВ 4977-85) “Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки”. Гармонизовано с International standard 4788, Laboratory glassware – Graduated measuring cylinders
7. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. 5-е изд. – М.: Химия. – 1979. – 480 с.
8. Dissolution test for solid oral dosage forms / World Health Organization, WHO Pharmacopoeia Library.- 2003.- http://www.who.int/medicines
9. European Pharmacopoeia, 6th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – p. 228
10. <711> “Dissolution”, <724> “Drug release”.- The United State Pharmacopeia. – 28 ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 2005. – 3187 p.
11. Guidance for industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). - August 1997. - BP 1
12. Steps for Development of a Dissolution Test for Sparingly Water-Soluble Drug Products. C.Noory, N. Tran, L. Ouderkirk, and Vinod Shah//Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD. - Dissolution technologies. - February 2000. - Article 3.
13. 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях//Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
14. Lindenberg M., Wiegand C., Dressman J. Comparison of the Adsorption of Several Drugs to Typical Filter Materials // Dissolution Technologies. – February 2005. – P. 22-25.
15. Гризодуб О.І., Леонтьєв Д.А., Денисенко Н.В., Підпрудников Ю.В. Стандартизована процедура валидації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту// Фармаком. – 2004. - № 3. – С. 3 – 17.
16. Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Терно І.С., Дмитрієва М.В., Зволінська Н.М.//Фармаком. – 2007. - № 3. – С. 5 – 8.
17. Regulatory guidance on interchangeability for multisource (generic) pharmaceutical products//WHO Technical Report Series 937. – WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006.
18. Гризодуб А.И., Губаревич И.Г., Никушина Л.Е. и др. Зависимость растворимости фенсуцинала от размера частиц// Фармаком. – 2008. - № 1. – С. 50 – 67.
19. Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И. и др. Стандартизация метода высвобождения in vitro биологически активных веществ из суппозиторий и мазей. Фармаком 1994, № 12, с. 4 – 20.

Сведения об авторах: Дмитриева М.В., научный сотрудник лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ

Леонтьев Д.А., к.фарм. н., зам. Директора ГП НЭФЦ по научной работе

Адрес для переписки: Леонтьев Дмитрий Анатольевич, 61085, Харьков, ул. Астрономическая 33, ГП НЭФЦ. Тел.: 7190601

© М.В. Дмитриева, Д.А. Леонтьев, 2008