

Таблица 3

Требования к относительному стандартному отклонению (*RSD*) рассчитанных значений M_w , $M_{w\ high}$ и $M_{w\ low}$ декстрана 40 для проверки пригодности системы на стадии проверки пригодности системы

<i>n</i>	2	3	4	5	6	1/15*
$RSD(M_w)\%$	0.35	1.06	1.60	2.05	2.42	1.24
$RSD(M_{w\ high})\%$	0.42	1.29	1.96	2.50	2.95	1.51
$RSD(M_{w\ low})\%$	0.87	2.66	4.05	5.16	6.10	3.12

* проводится одно измерение, но *RSD* (и, соответственно, коэффициент Стьюдента) известно из 15 хроматограмм

M_w :

$$\Delta(M_w) = \frac{t(95\%, n-1) \cdot RSD(M_w)}{\sqrt{n}} \leq \\ \leq 6.82 \cdot 0.32 = 2.18\%,$$

$M_{w\ high}$:

$$\Delta(M_{w\ high}) = \frac{t(95\%, n-1) \cdot RSD(M_{w\ high})}{\sqrt{n}} \leq \quad (12) \\ \leq 8.33 \cdot 0.32 = 2.66\%,$$

$M_{w\ low}$:

$$\Delta(M_{w\ low}) = \frac{t(95\%, n-1) \cdot RSD(M_{w\ low})}{\sqrt{n}} \leq \\ \leq 17.24 \cdot 0.32 = 5.50\%.$$

Отсюда получим требования к относительному стандартному отклонению (*RSD*) рассчитанных значений M_w , $M_{w\ high}$ и $M_{w\ low}$ на стадии проверки пригодности системы в зависимости от числа (*n*) параллельных хроматограмм [14]: (Табл. 3)

При проведении собственно анализа субстанции декстрана следует делать количество параллельных хроматограмм не меньше, чем на стадии проверки пригодности системы [21].

Отметим, что соотношение (12) можно использовать и как критические значения неопределенностей на стадии аттестации ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы. Эти требования значительно жестче требований (9) ЕФ. Однако, как уже было сказано выше, они не могут учесть неопределенность градуировки и, самое главное, расчета калибровочной кривой каждым пользователем.

2.6. Собственно анализ субстанции декстран 40

Из текста статьи ЕФ совершенно непонятно, откуда берутся величины V_o и V_t для расчета по уравнению (1) коэффициентов распределения при проверке пригодности системы и собственно анализе: используются ли величины, полученные при калибровке, или они получают заново при каждом анализе. В последнем случае, который представляется наиболее естественным, надо параллельно с испытуемым раствором и раствором для проверки пригодности системы вводить и растворы маркеров: *EP CRS декстран* V_o и глюкозу, что и делают некоторые фирмы (например, «Фармакосмос», Дания). Однако об этом в ЕФ ничего не говорится, что вызывает ее неоднозначное толкование.

2.7. Точность методики ЕФ (принятие решений о качестве)

2.7.1. Воспроизводимость

Каковы же требования к воспроизводимости результатов определения ММР по ЕФ? Без ответа на этот вопрос невозможно провести валидацию методик (собственно, по этой причине она и не проводилась). Ведь согласно ГФУ [9], «валидация аналитической методики — это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения поставленных задач», т.е. для проведения анализа с заданной точностью. А какова должна быть эта «заданная точность» — на это ЕФ ответа не дает. Соответственно, невозможно сделать заключение о допустимых различиях определения ММР в разных лабораториях в том случае, когда, например, одна лаборатория забраковала субстанцию декстрана 40 по ММР, а вторая дала положительный результат.

Ответ на данный вопрос можно получить из требований к калибровке. Рассчитанные значения M_w стандартов не должны отличаться от их паспортных значений более чем на 5%. Соответственно, рассчитанное значение