

M_w для анализируемого образца субстанции декстрана или реополиглокина может отличаться от его истинного значения на 5 %, и это отклонение ЕФ не считает статистически значимым. Статистически же незначимое различие результатов определения M_w в двух разных лабораториях, работающих строго по требованиям ЕФ, может достигать $\sqrt{2} \cdot 5 = 7.1$ % [22]. При росте числа анализов статистически незначимое различие возрастает [22]. Справедливость этого подтверждает и ЕФ, которая требует, чтобы значения M_w для *EP CRS декстран 40 для проверки пригодности системы* находились в интервале 41 000 – 47 000, т.е. $44\,000 \pm 3\,000$, т.е. ± 6.8 %, что близко к 7.1 %. Для уменьшения этих различий точность анализа на заводе-производителе должна быть гораздо выше, чем требования АНД [22].

В соответствии подходом ЕФ [23], к допускам в спецификации не должны применяться какие либо дополнительные доверительные интервалы (т.е. полученные результаты должны приниматься «как есть»). Это означает, что если истинное значение находится вблизи границы допуска (например, $M_w = 35\,400$ при норме 35 000 – 45 000), то это может приводить к противоположным заключениям о качестве в двух разных лабораториях, причем каждый полученный результат является корректным.

Поэтому, например, результаты, полученные при анализе субстанции декстран 40 и изготовленных из нее четырех серий препарата «Реополиглокин» в двух разных лабораториях [2], являются с точки зрения ЕФ статистически равноценными. Действительно, максимально различие между результатами определения ММР двух лабораторий по каждой серии составляет 2350 (32300 у.е. и 34650 у.е.), что составляет 7.0 % к среднему, что не превышает критического значения 7.1 %. Отметим еще раз, что данные различия связаны с погрешностью калибровки, допускаемой ЕФ. Поэтому здесь не помогут даже такие мощные методы контроля качества продукции, как секвенциональный анализ [16].

Во избежание конфликтных ситуаций, производитель при выпуске должен использовать более жесткие внутренние спецификации. Соответственно, производитель препарата «Реополиглокин» не должен приобретать субстанцию с граничным значением ММР [2]. Исходя из вышесказанного, можно

рекомендовать следующие «гарантирующие» допуски:

$M_w = 37\,000 - 43\,000$ у.е., желательно $M_w = 37\,800 - 42\,200$ у.е. $M_{w\,high} < 104\,800$ у.е., желательно $M_{w\,high} < 102\,700$ у.е. $M_{w\,low} > 7\,350$ у.е., желательно $M_{w\,low} > 7\,500$ у.е. (13)

2.7.2. Округление результатов

Принятие решений о качестве субстанций декстран 40 поднимает и другую проблему – округление результатов.

В соответствии с подходом ЕФ, «результат, полученный в испытании, округляют до указанного в допусках количества значащих цифр (если нет иных указаний)» [23]. Однако для ММР допуски выражаются в тысячах (35 000 – 45 000), при этом указания по округлению результатов отсутствуют. Таким образом, вопрос округления результатов имеет практическую значимость, поскольку неясно, что делать, например, с таким результатом как $M_w = 34510$ у.е. Следует ли браковать препарат или округлять результат до 35 000 (и тогда препарат соответствует требованиям ЕФ)? Данный вопрос в ЕФ прямо не решается.

В фармакопейных методиках количественного определения результаты обычно представляются с точностью до 0.1 % к номиналу (например, 95.8 % к номиналу). В нашем случае это соответствует 40 у.е. для $M_w = 40\,000$ у.е., 110 у.е. для $M_{w\,high} = 110\,000$ у.е., 7 у.е. для $M_{w\,low} = 7\,000$ у.е. Как видно, округлять надо до 10 у.е., и никаких спорных вопросов при этом округление вызвать не может. В вышеуказанном случае ($M_w = 34510$ у.е.) никаких дальнейших округлений делать не надо, и препарат бракуется. Что же касается пограничных значений, то производителям следует выпускать и покупать субстанцию декстран 40 с «гарантирующими» допусками (13).

3. Экспериментальная часть

Учитывая выше развитые положения, нами была разработана методика определения ММР в субстанции декстран 40 и готовом лекарственном средстве «Реополиглокин», которая была применена к различным сорбентам, колонкам, числу колонок и калибровочным кривым. Основной задачей было проверить воспроизводимость методики в этих условиях. В качестве объекта исследования нами был выбран ФСО декстрана для проверки пригодности системы. Полученные ре-