

п. 1.3). При этом, в соответствии с п. 2.1.1, для исследованных хроматографических систем особой роли не играет ни тип сорбента, ни количество колонок (так, абсолютно лучшие результаты были получены на одной колонке Ultrahydrogel), ни их эффективность, ни то, что была использована подвижная фаза с натрия хлоридом. Это подтверждает положения п. 2.1.1 о возможности использования разных хроматографических систем, отличных от ЕФ.

Следует отметить, что сужение области калибровки (т.е. исключение ДК 1 и ДК 410) обычно улучшает выполнение калибровочной кривой (можно показать, что уменьшаются не только средние значения модулей отклонений, но и остаточное стандартное отклонение от кривой). Это подтверждает теоретические предположения о желательности не выходить за пределы фармакопейного диапазона калибровки 4 000 – 250 000, поскольку при этом ухудшается калибровка. Таким образом, при проведении фармакопейного анализа декстрана 40 нет необходимости использовать число калибровочных стандартов декстрана более 7.

4.2. Воспроизводимость расчетов ММР ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы для разных хроматографических систем

Из Табл. 6 видно, что результаты определения ММР, несмотря на различие хроматографических систем и калибровочных уравнений, полученных в разное время, дают статистически неразличимые результаты. Это видно из сравнения результатов обработки всех данных и данных только для 7 стандартов декстрана ($\nu = 3$). При этом максимальное различие для M_w достигает 5.67 % и одинаково для разных калибровочных выборок. Данная величина, хотя и меньше допустимого значения 7.1 % (см. п. 2.7.1), но является достаточно большой, что подтверждает необходимость использования «гарантирующих» допусков (13) при производстве декстранов 40 и готовых лекарственных средств на его основе.

Особый интерес представляют доверительные интервалы единичных значений (Δ_1 (95 %)), которые моделируют результаты определения ММР субстанции декстрана 40 и препаратов на его основе в разных лабораториях. Величины Δ_1 (95 %), хотя и более чем вдвое меньше допусков ЕФ (соотношение (12)), но все же очень значительны (особен-

но для $M_{w\ low}$). Из сравнения Табл. 6-7 видно, что сходимость параллельных хроматограмм не может быть причиной таких больших расхождений, которые явно вызваны принципиально неустранимым различием калибровочных кривых.

Как видно, даже в рамках одной лаборатории, при использовании разных колонок и калибровочных кривых могут получаться достаточно сильно различающиеся результаты (особенно это касается величин $M_{w\ low}$, где максимальные различия достигают 17.86 %), которые, тем не менее, являются приемлемыми с точки зрения ЕФ.

4.3. Приписные значения ММР ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы

Поскольку нет статистически значимых различий между значениями ММР, полученными при различных числах калибровочных стандартов, в качестве приписных значений ММР ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы целесообразно взять объединенные результаты по всем хроматографическим системам и калибровочным кривым. Это позволяет, в частности, также учесть возможность использования разными лабораториями различных хроматографических систем, различного числа калибровочных стандартов и разных способов оптимизации калибровочной кривой.

С учетом требований (12) ЕФ к ММР декстрана 40 для проверки пригодности системы, получим следующие приписные значения:

$M_w = 38940 \pm 372$ (0.95 %); регламентируемый диапазон 36290 – 41590 у.е.

$M_{w\ high} = 110080 \pm 823$ (0.75 %); регламентируемый диапазон 100940 – 119210 у.е.

$M_{w\ low} = 6750 \pm 159$ (2.35 %); регламентируемый диапазон 5640 – 7860 у.е.

В качестве доверительных интервалов приписных значений ММР использованы величины Δ_{aver} (95 %) из Табл. 6. Данные величины отражают разброс значений ММР, полученный при аттестации, однако, как уже отмечалось в п. 2.5.1, они не могут учесть погрешность градуировки конкретного пользователя, что является принципиальной особенностью методики анализа ММР, описанной в ЕФ.

При расчете регламентируемого диапазона учитывали требования (12) ЕФ для каждой величины и округление до 10 ед.