

Приклад 5

Валідація методики кількісного визначення під час дослідження профілів розчинення таблеток «L-Тироксин»

П.5.1. Об'єкт дослідження

Об'єкт дослідження — процедура проведення валідації методики кількісного визначення під час дослідження профілів розчинення таблеток «L-Тироксин», 25-150 мкг. Слід ще раз підкреслити, що валідації підлягає не процедура проведення вивільнення, а тільки методика кількісного визначення в цьому випробуванні.

П.5.2. Характеристика субстанції

Левотироксину натрієва сіль (ЛТНС) описана у Фармакопеї, а таблетки левотироксину натрієвої солі — у провідних світових фармакопеях.

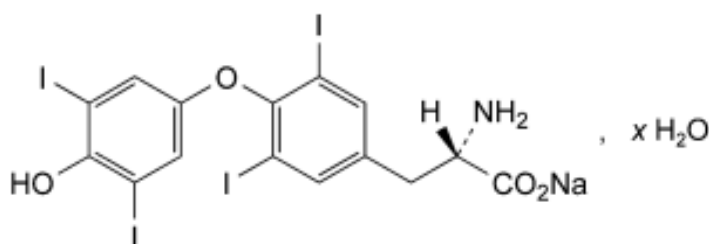


Рисунок П.5.1. Левотироксину натрієва сіль

Як видно з Рис. П.5.1, ЛТНС являє собою сіль сильної основи і відносно слабкої амінокарбонової кислоти, тому насичений розчин ЛТНС у воді має лужну реакцію — рН 8.9. Відповідно до цього, ЛТНС дуже мало розчинний у воді (за рахунок гідролізу аніона до малорозчинної вільної кислоти), але розчиняється в лужних середовищах. Наявність аміногрупи також сприяє підвищенню розчинності ЛТНС і в сильно кислих середовищах.

Фармакопейний термін «дуже мало розчинний» означає розчинність в інтервалі 1:1000–1:10000, тобто розчинність 1 мг субстанції в 1–10 мл води. Ураховуючи дозування (25 мкг) і визначення високорозчинних субстанцій за Біофармацевтичною системою класифікації (БСК) (найвища доза має розчинитися 250 мл водного середовища з рН 1.2-6.8), можна вважати, що ЛТНС належить, за БСК, до речовин із високою розчинністю. Водночас можна очікувати, що *швидкість* розчинення ЛТНС у слабо кислих середовищах (рН 4.5) має бути суттєво нижче, ніж у сильно кислих (рН 1.2) і більш лужних (рН 6.8).

П.5.3. Вибір середовищ розчинення

Дослідження біоеквівалентності *in vitro* зазвичай проводять у таких середовищах: розчин кислоти хлористоводневої рН 1.2, ацетатний буферний

розчин рН 4.5, фосфатний буферний розчин рН 6.8. Крім того, такі дослідження слід провести і в середовищі розчинення, яке часто використовується в тесті «Розчинення» для контролю якості таблеток левотироксину, — 0.01 М кислота хлористоводнева з додаванням 0.2 % лаурилсульфату натрію. Це дозволяє узгодити біоеквівалентність з якістю препарату за специфікацією.

П.5.4. Аналітична методика

Випробування проводять згідно з вимогами загальної статті «Тест “Розчинення” для твердих дозованих форм» (2.9.3) і рекомендаціями з проведення біоеквівалентності *in vitro*, використовуючи прилад із лопаттю, швидкість обертання лопаті — 75 об/хв. Об’єм середовища розчинення — 500 мл.

Середовище розчинення. Дослідження проводять у трьох середовищах, описаних у загальній статті 2.9.3, які мають рН 1.2, 4.5, 6.8, а також у 0.01 М НСІ із 0.2 % натрію лаурилсульфату.

Випробовуваний розчин. У випадку аналізу таблеток тироксину в прилад для проведення розчинення поміщають їх кількість, яка еквівалентна 600 мкг ЛТНС.

Через відповідні проміжки часу відбирають 50 мл із посудини для розчинення і фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 30 мл фільтрату.

Розчин А. 400 мг натрію гідроксиду Р розчиняють у 500 мл води Р і додають 500 мл метанолу Р.

Розчин порівняння. 150 мг левотироксину натрію (USP RS) розчиняють у 30 мл розчину А і доводять тим самим розчином до об’єму 100.0 мл. 4.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50.0 мл і доводять до мітки розчином А. 1 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять до мітки буферним розчином із рН 1.2, 4.5, 6.8 або 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої із додаванням 0.2 % натрію лаурилсульфату Р. Номінальна концентрація левотироксину натрію в кінцевому розчині порівняння становить 1.2 мкг/мл.

Моделльні розчини (розчини для дослідження лінійності). Готують розчини з концентраціями 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 % від номінальної концентрації левотироксину натрію (1.2 мкг/мл). Вихідні розбавлення левотироксину натрію готують у розчині А, у розчини з кінцевими концентраціями додають еквівалентну кількість розчину плацебо таблеток левотироксину і доводять до мітки відповідним буферним розчином: рН 1.2, 4.5, 6.8 або 0.01 М НСІ з добавкою 0.2 % лаурилсульфату натрію.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка стальна розміром 250 × 4.6 мм, заповнена сорбентом із нітрільним силікагелем для рідинної хроматографії із розміром частинок 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза: *ацетонітрил Р – кислота фосфорна Р – вода Р* (400:0.5:600);
- швидкість рухомої фази — 1.5 мл/хв;
- довжина хвилі детектування — 225 нм;
- температура колонки — (30 ± 1) °С;
- об'єм введеної проби — 100 мкл.

Придатність системи:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком левотироксину натрію на хроматограмі розчину порівняння має бути не менше 3000 теоретичних тарілок;
- відносне стандартне відхилення повторних інжекцій розчину порівняння має відповідати вимогам загальної статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46).

Хроматографують розчин порівняння і випробовуваний розчин.

Кількість левотироксину натрію (X_2), яка перейшла з таблеток у розчин, у відсотках до номінального вмісту в таблетці, розраховують за формулою:

$$X_3 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 4 \cdot 1 \cdot 500 \cdot P_0 \cdot 100 \cdot (100 - W)}{S_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a \cdot n \cdot 100} = \frac{40 \cdot S_1 \cdot m_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot a \cdot n} \cdot \frac{100 - W}{100}$$

де

S_1 — середнє значення площ піків левотироксину натрію, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 — середнє значення площ піків левотироксину натрію, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

a — вміст левотироксину натрію, зазначений у розділі «Склад на одну таблетку», у грамах;

n — кількість таблеток, узятих для аналізу;

m_0 — маса наважки левотироксину натрію, узята для приготування розчину порівняння, у грамах;

P_0 — вміст основної речовини в левотироксину натрії, узятий для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Відповідно до вимог специфікації, препарат витримує випробування тесту «Розчинення», якщо ступінь розчинення левотироксину натрію з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам статті 2.9.3. Через

45 хв має бути $Q \geq 70\%$ від вмісту, зазначеного в розділі «Склад на одну таблетку».

П.5.5. Дослідження лінійності

З тексту аналітичної методики (див. вище) видно, що в хроматограф вводиться достатньо великий об'єм (100 мкл) безпосередньо вивільненого розчину. Крім того, вивільнені розчини мають рН у діапазоні 1.2-6.8, тому по-різному впливають на ВЕРХ-аналіз.

Це означає, що валідацію треба проводити для всіх 4 середовищ.

Дослідження проводили в аналітичному діапазоні, зазначеному в співвідношенні (8.5). Для цього готували розчини з відповідними концентраціями. Результати досліджень лінійності наведені в Табл. П.5.1-П.5.4.

Таблиця П.5.1

Результати дослідження лінійності для середовища розчинення рН = 1.2

Номер розчину	Площа піка, S_{ik}	Середнє значення, S_i	$Y(\%) = 100 \times S_i / S_{st}$	Концентрація C_i , мкг/мл	$X_i(\%) = 100 \times C_i / C_{st}$
St	238.8 238.3 237.6	238.2 = S_{st}	—	1.2100 = C_{st}	—
1	47.4 47.3 47.6	47.4	19.9	0.2421	20.0
2	70.1 70.2 70.4	70.2	29.5	0.3631	30.0
3	94.0 94.1 93.3	93.8	39.4	0.4842	40.0
4	119.7 119.9 119.1	119.6	50.2	0.6052	50.0
5	142.5 142.8 142.4	142.6	59.8	0.7262	60.0
6	167.8 167.5 165.6	167.0	70.1	0.8473	70.0
7	189.8 187.0 188.5	188.4	79.1	0.9683	80.0

8	214.6 214.8 214.1	214.5	90.0	1.0894	90.0
9	238.8 238.3 237.6	238.2	100.0	1.2100	100.0
10	258.4 258.9 258.1	258.5	108.5	1.3314	110.0
11	288.5 290.2 289.0	289.2	121.4	1.4525	120.0

Таблиця П.5.2

Результати дослідження лінійності для середовища розчинення 0.01 М кислота хлористоводнева + 0.2 % лаурилсульфату натрію

Номер розчину	Площа піка, S_{ik}	Середнє значення, S_i	$Y (\%) = 100 \times S_i / S_{st}$	Концентрація C_i , мкг/мл	$X_i (\%) = 100 \times C_i / C_{st}$
St	236.5 236.5 236.1	236.4 = S_{st}	—	1.2096 = C_{st}	—
1	47.4 47.2 47.4	47.3	20.0	0.2419	20.0
2	71.8 71.5 71.6	71.6	30.3	0.3629	30.0
3	95.4 95.1 95.3	95.3	40.3	0.4838	40.0
4	113.8 113.5 113.5	113.6	48.1	0.6048	50.0
5	137.1 137.0 137.1	137.1	58.0	0.7258	60.0
6	170.1 169.9 169.4	169.8	71.8	0.8467	70.0
7	191.1 190.1	190.7	80.7	0.9677	80.0

	190.9				
8	216.3 216.0 216.1	216.1	91.4	1.0886	90.0
9	237.3 237.4 237.2	237.3	100.4	1.2096	100.0
10	263.4 263.2 263.6	263.4	111.4	1.3306	110.0
11	287.3 286.9 287.1	287.1	121.5	1.4515	120.0

Таблиця П.5.3

Результати дослідження лінійності для середовища розчинення рН = 4.5

Номер розчину	Площа піка, S_{ik}	Середнє значення, S_i	$Y(\%) = S_i / S_{st}$	Концентрація C_i , МКГ/МЛ	$X_i = C_i / C_{st}$
St	221.9 219.6 220.2	$220.6 = S_{st}$	—	$1.2100 = C_{st}$	—
1	45.2 45.0 45.0	45.1	20.4	0.2421	20.0
2	67.2 66.7 66.3	66.7	30.3	0.3631	30.0
3	88.1 89.9 88.1	88.7	40.2	0.4842	40.0
4	111.1 110.5 110.0	110.5	50.1	0.6052	50.0
5	132.8 132.5 132.3	132.5	60.1	0.7262	60.0
6	155.3 155.1 154.5	155.0	70.3	0.8473	70.0
7	180.4 180.9 180.1	180.5	81.8	0.9683	80.0

8	201.1 200.2 201.2	200.8	91.1	1.0894	90.0
9	221.9 219.6 220.2	220.6	100.0	1.2100	100.0
10	248.8 245.5 247.4	247.2	112.1	1.3314	110.0
11	265.4 266.3 264.6	265.4	120.3	1.4525	120.0

Таблиця П.5.4

Результати дослідження лінійності для середовища розчинення рН = 6.8

Номер розчину	Площа піка, S_{ik}	Середнє значення, S_i	$Y(\%) = S_i / S_{st}$	Концентрація C_i , МКГ/МЛ	$X_i = C_i / C_{st}$
St	238.3 237.1 237.4	$237.6 = S_{st}$	—	$1.2100 = C_{st}$	—
1	47.1 47.5 47.8	47.5	20.0	0.2421	20.0
2	70.8 71.3 70.3	70.8	29.8	0.3631	30.0
3	95.3 94.5 95.4	95.1	40.0	0.4842	40.0
4	119.4 119.2 119.2	119.3	50.2	0.6052	50.0
5	143.4 142.4 140.5	142.1	59.8	0.7262	60.0
6	167.4 167.3 168.0	167.6	70.5	0.8473	70.0
7	185.3 187.0 187.3	186.5	78.5	0.9683	80.0

8	219.0 218.0 219.2	218.7	92.1	1.0894	90.0
9	241.0 240.7 240.1	240.6	101.3	1.2100	100.0
10	261.7 261.7 260.4	261.3	110.0	1.3314	110.0
11	289.3 289.9 289.2	289.5	121.8	1.4525	120.0

Одержані в Табл. П.5.1-П.5.4 результати обробляли за прямою (4.2) методом найменших квадратів і порівнювали з обґрунтованими в розділі 8 критеріями прийнятності. Результати таких розрахунків наведені в Табл. П.5.5-П.5.9. Типова регресійна пряма наведена на Рис. П.5.2.

Таблиця П.5.5

Метрологічні характеристики регресійних прямих $Y = a + b \times X$ для різних середовищ розчинення ($n = 11$)

Параметр	Отриманні значення	Критерії	Висновки
pH = 1.2			
a	-0.46	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.56 = 1.02$	відпов.
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	відпов.
SD_a	0.56		
b	1.0038		
SD_b	0.0072		
SD_{rest}	0.76	≤ 1.6	відпов.
R_c^2	0.99954	≥ 0.99757	відпов.
PKO	5.5	≤ 9.3	відпов.
Загальний висновок щодо pH = 1.2			відпов.

0.01 М кислота хлористоводнева + 0.2 % лаурилсульфату натрію			
<i>a</i>	-1.01	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.85 = 1.57$	ВІДПОВ.
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	ВІДПОВ.
<i>SD_a</i>	0.85		
<i>b</i>	1.020		
<i>SD_b</i>	0.011		
<i>SD_{rest}</i>	1.17	≤ 1.6	ВІДПОВ.
<i>R_c²</i>	0.99892	≥ 0.99757	ВІДПОВ.
<i>ПКО</i>	8.4	≤ 9.3	ВІДПОВ.
Загальний висновок щодо 0.01 М НСІ + 0.2 % лаурилсульфату Na			ВІДПОВ.
pH = 4.5			
<i>a</i>	-0.015	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.51 = 0.94$	ВІДПОВ.
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	ВІДПОВ.
<i>SD_a</i>	0.51		
<i>b</i>	1.0089		
<i>SD_b</i>	0.0067		
<i>SD_{rest}</i>	0.70	≤ 1.6	ВІДПОВ.
<i>R_c²</i>	0.99954	≥ 0.99757	ВІДПОВ.
<i>ПКО</i>	5.1	≤ 9.3	ВІДПОВ.
Загальний висновок щодо pH = 4.5			ВІДПОВ.
pH = 6.8			
<i>a</i>	-0.67	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.70 = 1.28$	ВІДПОВ.
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	ВІДПОВ.

SD_a	0.70		
b	1.0147		
SD_b	0.0091		
SD_{rest}	0.95	≤ 1.6	ВІДПОВ.
R_c^2	0.99928	≥ 0.99757	ВІДПОВ.
PKO	6.9	≤ 9.3	ВІДПОВ.
Загальний висновок щодо рН = 6.8			ВІДПОВ.

Linear Regression Template

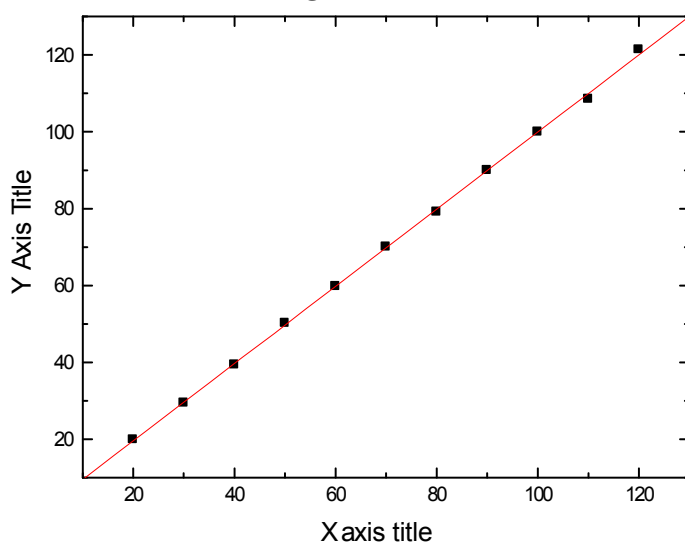


Рисунок П.5.2. Типова регресійна пряма в середовищі розчинення рН 1.2

Таблиця П.5.6

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища рН = 1.2

№ розчину	$Y_i, \%$	$X_i, \%$	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки
1	19.9	20.0	-0.10		
2	29.5	30.0	-0.53		
3	39.4	40.0	-0.64		
4	50.2	50.0	0.17		
5	59.8	60.0	-0.18		
6	70.1	70.0	0.06		
7	79.1	80.0	-0.93		
8	90.0	90.0	0.01		
9	100.0	100.0	0.00		

10	108.5	110.0	-1.54		
11	121.4	120.0	1.37		
Середнє, ΔZ			-0.21		
$SD_{\Delta Zi} =$			0.73		
Статистична незначущість ΔZ :					
$\Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Zi}$				≤ 0.40	відпов.
Практична незначущість ΔZ :				≤ 1.0	відпов.
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Zi}$			1.33	≤ 3.0	відпов.
Загальний висновок щодо рН = 1.2					відпов.

Таблиця П.5.7

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища розчинення 0.01 М кислота хлористоводнева + 0.2 % лаурилсульфату натрію

№ розчину	$Y_i, \%$	$X_i, \%$	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки
1	20.0	20.0	0.03		
2	30.3	30.0	0.31		
3	40.3	40.0	0.30		
4	48.1	50.0	-1.94		
5	58.0	60.0	-2.01		
6	71.8	70.0	1.84		
7	80.7	80.0	0.68		
8	91.4	90.0	1.44		
9	100.4	100.0	0.39		
10	111.4	110.0	1.44		
11	121.5	120.0	1.46		
Середнє, ΔZ			0.36		
$SD_{\Delta Zi} =$			1.30		
Статистична незначущість ΔZ :					
$\Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Zi}??$				≤ 0.71	відпов.
Практична незначущість ΔZ :				≤ 1.0	відпов.
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Zi}$			2.35	≤ 3.0	відпов.
Загальний висновок щодо 0.01 М НСІ + 0.2 % лаурилсульфату Na					відпов.

Таблиця П.5.8

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища
pH = 4.5

№ розчину	$Y_i, \%$	$X_i, \%$	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки
1	20.4	20.0	0.43		
2	30.3	30.0	0.25		
3	40.2	40.0	0.20		
4	50.1	50.0	0.10		
5	60.1	60.0	0.07		
6	70.3	70.0	0.24		
7	81.8	80.0	1.79		
8	91.1	90.0	1.02		
9	100.0	100.0	0.00		
10	112.1	110.0	2.05		
11	120.3	120.0	0.30		
Середнє, ΔZ			0.59		
$SD_{\Delta Z_i} =$			0.72		
Статистична незначущість ΔZ : $\Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Z_i}$				≤ 0.39	не відпов.
Практична незначущість ΔZ :				≤ 1.0	відпов.
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Z_i}$			1.30	≤ 3.0	відпов.
Загальний висновок щодо pH = 4.5					відпов.

Таблиця П.5.9

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища
pH = 6.8

№ розчину	$Y_i, \%$	$X_i, \%$	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки
1	20.0	20.0	-0.03		
2	29.8	30.0	-0.21		
3	40.0	40.0	0.00		
4	50.2	50.0	0.18		
5	59.8	60.0	-0.21		
6	70.5	70.0	0.50		
7	78.5	80.0	-1.52		
8	92.1	90.0	2.03		
9	101.3	100.0	1.26		
10	110.0	110.0	-0.08		
11	121.8	120.0	1.79		

Середнє, ΔZ	0.34		
$SD_{\Delta Zi} =$	1.02		
Статистична незначущість ΔZ : $\Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Zi}$		≤ 0.56	ВІДПОВ.
Практична незначущість ΔZ :		≤ 1.0	ВІДПОВ.
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Zi}$	1.84	≤ 3.0	ВІДПОВ.
Загальний висновок щодо рН = 6.8			ВІДПОВ.

П.5.6. Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності

Для перевірки внутрішньолабораторної прецизійності були проведені повторні дослідження лінійності і прецизійності в інший день. Результати цих досліджень проілюстровані нижче в Табл. 6.10-6.12 для двох найбільш важливих середовищ розчинення — для рН 1.2 і 6.8.

Таблиця П.5.10

Метрологічні характеристики регресійних прямих $Y = a + b \times X$ ($n = 11$) на стадії перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

Параметр	Одержані значення	Критерії	Висновки
рН = 1.2			
a	-1.17	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.64 = 1.16$	<i>не відпов.</i>
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	ВІДПОВ.
SD_a	0.64		
b	1.030		
SD_b	0.008		
SD_{rest}	0.87	≤ 1.6	ВІДПОВ.
R_c^2	0.99942	≥ 0.99757	ВІДПОВ.
PKO	6.2	≤ 9.3	ВІДПОВ.

Загальний висновок щодо рН = 1.2			відпов.
рН = 6.8			
<i>a</i>	-0.67	Статистична незначущість: $ a \leq 1.83 \times 0.69 = 1.26$	відпов.
		Практична незначущість: $ a \leq 1.2$	відпов.
SD_a	0.69		
<i>b</i>	0.9941		
SD_b	0.0089		
SD_{rest}	0.94	≤ 1.6	відпов.
R_c^2	0.99928	≥ 0.99757	відпов.
<i>ПКО</i>	6.9	≤ 9.3	відпов.
Загальний висновок щодо рН = 6.8			відпов.

Таблиця П.5.11

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища рН = 1.2 на стадії перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

№ розчину	$Y_i, \%$	$X_i, \%$	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки
1	20.0	20.0	-0.02		
2	30.4	30.0	0.37		
3	39.8	40.0	-0.24		
4	49.7	50.0	-0.33		
5	60.4	60.0	0.42		
6	70.7	70.0	0.68		
7	80.5	80.0	0.51		
8	92.2	90.0	2.16		
9	100.1	100.0	0.10		
10	112.7	110.0	2.75		
11	123.5	120.0	3.49		
Середнє, ΔZ			0.90		
$SD_{\Delta Z_i} =$			1.29		

Статистична незначущість $ \Delta Z $: $ \Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Zi}$		≤ 0.71	<i>не відпов.</i>
Практична незначущість $ \Delta Z $:		≤ 1.0	відпов.
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Zi}$	2.34	≤ 3.0	відпов.
Загальний висновок щодо рН = 1.2			відпов.

Таблиця П.5.12

Результати дослідження правильності і прецизійності для середовища рН = 6.8 на стадії перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

№ розчину	Y_i , %	X_i , %	$\Delta Z_i = Y_i - X_i$	Критерії	Висновки	
1	19.7	20.0	-0.34			
2	29.2	30.0	-0.79			
3	38.9	40.0	-1.12			
4	50.2	50.0	0.22			
5	58.3	60.0	-1.71			
6	68.1	70.0	-1.92			
7	78.1	80.0	-1.86			
8	89.3	90.0	-0.71			
9	100.8	100.0	0.84			
10	108.4	110.0	-1.60			
11	118.3	120.0	-1.70			
Середнє, ΔZ			-0.97			
$SD_{\Delta Zi} =$			0.92			
Статистична незначущість $ \Delta Z $: $ \Delta Z \leq 0.55 \times SD_{\Delta Zi}$				≤ 0.50	<i>не відпов.</i>	
Практична незначущість $ \Delta Z $:				≤ 1.0	відпов.	
Збіжність: $1.812 \times SD_{\Delta Zi}$				1.66	≤ 3.0	відпов.
Загальний висновок щодо рН = 6.8					відпов.	

З Табл. П.5.10-П.5.12 видно, що вимоги до лінійності і прецизійності виконуються під час повторного аналізу в інший день. Отже, внутрішньолабораторна прецизійність виконується.

Загальний висновок — методика валідована для дослідження біоеквівалентності *in vitro* згідно з рекомендацією з проведення біоеквівалентності *in vitro* і вимогами загальної статті 2.9.3.