

2.1.9.10 МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ: НЕВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

Общая фармакопейная статья соответствует аналогичному тексту, гармонизированному в рамках Фармакопейной дискуссионной группы (PDG). Негармонизированный текст обозначен символами «♦».

Механические включения в растворах для инъекций и инфузий представляют собой подвижные нерастворенные частицы (за исключением пузырьков газа), непреднамеренно присутствующие в растворах. Загрязнение механическими включениями может происходить из различных источников и должно быть снижено до минимума независимо от его типа. Уровень загрязнения механическими включениями в лекарственных препаратах для парентерального применения должен контролироваться.

Для определения уровня загрязнения механическими включениями используют два метода подсчета частиц.

Метод 1 – метод светоблокировки (счетно-фотометрический метод).

Метод 2 – метод микроскопии.

При испытании растворов для инъекций или инфузий на наличие невидимых механических включений предпочтительным является применение метода 1. Однако при испытании некоторых лекарственных препаратов для заключения о соответствии требованиям может потребоваться последующее применение метода 2.

Не все лекарственные препараты для парентерального применения могут быть исследованы на наличие невидимых частиц с применением одного или обоих указанных методов. В случае невозможности применения метода 1, например, для испытания лекарственных препаратов с пониженной прозрачностью или повышенной вязкостью (эмульсии, коллоиды, липосомальные лекарственные препараты и т.д.), испытание проводят методом 2. Аналогично, лекарственные препараты, в которых при аспирации в прибор образуются пузырьки воздуха или газа, могут потребовать особых мер предосторожности при подготовке образцов и(или) проведения испытания методом 2. Если высокая вязкость лекарственного препарата не позволяет провести его испытание ни одним из методов, возможно количественное разбавление лекарственного препарата подходящим свободным от частиц растворителем для снижения вязкости до значения, позволяющего провести испытание.

Результаты, полученные при испытании отдельной единицы или группы единиц лекарственного препарата, не могут быть достоверно экстраполированы на единицы лекарственного препарата, не подвергнутые испытанию. Таким образом, для того чтобы на основе полученных данных сделать достоверные выводы об уровне загрязнения механическими включениями большой группы единиц лекарственного препарата, должны быть разработаны статистически обоснованные планы отбора проб.

1. МЕТОД СВЕТОБЛОКИРОВКИ (СЧЕТНО-ФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД).

Используют подходящий прибор, работающий по принципу светоблокировки, что позволяет автоматически определять размеры и количество частиц соответствующего размера.

Прибор калибруют, используя подходящие сертифицированные (аттестованные) стандартные образцы, представляющие собой дисперсии сферических частиц с известным размером от 10 мкм до 25 мкм. Частицы диспергируют в воде, свободной от частиц, Р. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать агрегации частиц в процессе диспергирования.

1.1. ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Испытание проводят в условиях, ограничивающих загрязнение механическими включениями, предпочтительно в боксе с ламинарным потоком воздуха.

Стеклянную посуду и фильтрационное оборудование, за исключением мембранных фильтров, как можно более тщательно промывают теплым раствором моющего средства и ополаскивают большим количеством воды для удаления его следов. Непосредственно перед использованием оборудование промывают сверху вниз, снаружи и затем внутри *водой, свободной от частиц, Р*.

Принимают меры по предупреждению попадания пузырьков воздуха в испытуемый лекарственный препарат, особенно в тех случаях, когда пробы лекарственного препарата отбирают в отдельную емкость для проведения испытания.

Предварительно проводят проверку пригодности условий для проведения испытания, надлежащей очистки лабораторной посуды, отсутствия механических включений в используемой воде. Для этого определяют наличие механических включений в пяти пробах *воды, свободной от частиц, Р* по 5 мл каждая, в соответствии с описанной ниже методикой. Если суммарное количество частиц размером 10 мкм или более превышает 25 в исследуемых 25 мл *воды, свободной от частиц, Р* меры предосторожности, принятые для проведения испытания, являются недостаточными. В таком случае подготовительные этапы повторяют до тех пор, пока условия для проведения испытания, стеклянная посуда и вода не будут пригодными.

1.2. МЕТОДИКА

Содержимое емкости с образцом перемешивают, медленно переворачивая емкость 20 раз. При необходимости осторожно снимают укупорочную крышку. Промывают наружные поверхности емкости струей *воды, свободной от частиц, Р* и снимают пробку, избегая загрязнения содержимого. Удаляют пузырьки газа с помощью соответствующих мер, таких как выдерживание образца в течение двух минут или обработка ультразвуком.

Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения большого объема проводят на отдельных единицах. Для лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом менее 25 мл, содержимое десяти или большего числа единиц объединяют в очищенной емкости для получения объема не менее 25 мл. При наличии обоснования и разрешения уполномоченного органа допускается смешивание содержимого соответствующего количества единиц лекарственного препарата с последующим разбавлением до 25 мл *водой, свободной от частиц, Р* или подходящим свободным от частиц растворителем, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования. Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом 25 мл и более, может быть проведено отдельно для каждой единицы.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения восстанавливают в *воде, свободной от частиц, Р* или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования.

Количество испытуемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого объема и лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом 25 мл и более, можно проводить с использованием менее десяти единиц на основании подходящего плана отбора проб.

Проводят измерения четырех проб, каждая объемом не менее 5 мл, и определяют количество частиц размером, равным 10 мкм и более, и, равным 25 мкм и более, при этом исключают результат, полученный для первой пробы. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытуемом лекарственном препарате.

1.3. АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА

Данная методика предназначена для улучшения применимости испытания к биологическим лекарственным препаратам. Однако она может быть использована для любого лекарственного препарата.

Промывают наружные поверхности емкости(ей) струей *воды, свободной от частиц, Р*, избегая загрязнения содержимого. Лекарственный препарат подвергают испытаниям в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению (например, извлечение содержимого шприца).

Для лекарственных препаратов для парентерального применения, имеющих необходимый объем для проведения испытания, часто предпочтительнее проводить испытание отдельных единиц. Если объем для проведения испытания недостаточен, используют соответствующее количество единиц, осторожно и тщательно перемешивают их содержимое, а затем смешивают в отдельной емкости, чтобы получить объем, необходимый для проведения одного испытания, исходя из возможностей оборудования и свойств образца.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения восстанавливают в *воде, свободной от частиц, Р* или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования.

Удаляют пузырьки газа с помощью соответствующих мер, например, выдерживание образца, создание мягкого вакуума или обработка ультразвуком. Обработка ультразвуком лекарственных препаратов, содержащих белки, не рекомендуется.

Количество испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Для испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого и малого объема необходимо обеспечить достаточный объем образца. Однако испытания отдельных образцов могут быть проведены на основании подходящего плана отбора проб.

Проводят измерения четырех проб, каждая объемом примерно 5 мл, и определяют количество частиц размером, равным 10 мкм и более, и, равным 25 мкм и более, при этом исключают результат, полученный для первой пробы. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытываемом лекарственном препарате. Также могут быть проведены испытания проб объемом менее 5 мл, если это надлежащим образом обосновано. Как правило, для лекарственных препаратов для парентерального применения, не имеющих достаточного объема (например, с номинальным объемом менее 25 мл), проведение испытания с использованием объема от 1 мл до 5 мл может быть приемлемым, если это предусмотрено оборудованием.

1.4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

К лекарственным препаратам с номинальным объемом более 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 1.А.

К лекарственным препаратам с номинальным объемом менее 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 1.В.

К лекарственным препаратам с номинальным объемом 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 1.В.

Если среднее арифметическое количество частиц превышает указанные пределы, то испытание лекарственного препарата проводят методом 2.

Испытание 1.А – Испытание растворов для инъекций или инфузий с номинальным объемом более 100 мл в первичной упаковке.

Лекарственный препарат соответствует требованиям, если в подвергнутых испытанию единицах лекарственного препарата среднее арифметическое количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 25 в одном миллилитре, а среднее арифметическое количество частиц размером 25 мкм и более не превышает трех в одном миллилитре.

Испытание 1.В – Испытание растворов для инъекций или инфузий с номинальным объемом менее 100 мл в первичной упаковке.

Лекарственный препарат соответствует требованиям, если в подвергнутых испытанию единицах лекарственного препарата среднее арифметическое количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000 на первичную упаковку, а среднее арифметическое количество частиц размером 25 мкм и более не превышает 600 на первичную упаковку.

2. МЕТОД МИКРОСКОПИИ

Для проведения испытания используют подходящий бинокулярный микроскоп, фильтрационную установку для задерживания механических включений и мембранный фильтр.

Микроскоп оснащен окуляр-микрометром (откалиброванным с помощью объект-микрометра), механическим предметным столиком, способным удерживать и перемещать мембранный фильтр, двумя подходящими осветителями для обеспечения как эпископического освещения, так и бокового освещения, и настроен на (100 ± 10) -кратное увеличение.

Окуляр-микрометр представляет собой окулярную сетку (рисунок 2.1.9.10-1), и состоит из большого круга, разделенного перекрестием на квадранты, прозрачного и черного стандартных кругов диаметром 10 мкм и 25 мкм при 100-кратном увеличении, и линейной шкалы с ценой деления 10 мкм. Шкалу калибруют с помощью объект-микрометра, калиброванного или поверенного национальным или международным органом по стандартизации. Допустимая относительная погрешность линейной шкалы составляет $\pm 2\%$. Большой круг представляет собой поле зрения масштабированной сетки (ПЗМС).

Необходимы два осветителя: один из них эпископический осветитель светлого поля, встроенный в микроскоп, другой – внешний вспомогательный фокусируемый осветитель, позволяющий обеспечить отраженное боковое освещение под углом 10° – 20° .

Фильтрационная установка для задерживания механических включений состоит из держателя фильтра, изготовленного из стекла или другого подходящего материала, источника вакуума и подходящего мембранного фильтра.

Мембранный фильтр должен быть подходящего размера, черного или темно-серого цвета, с нанесенной сеткой или без нее, и с номинальным размером пор 1,0 мкм или менее.

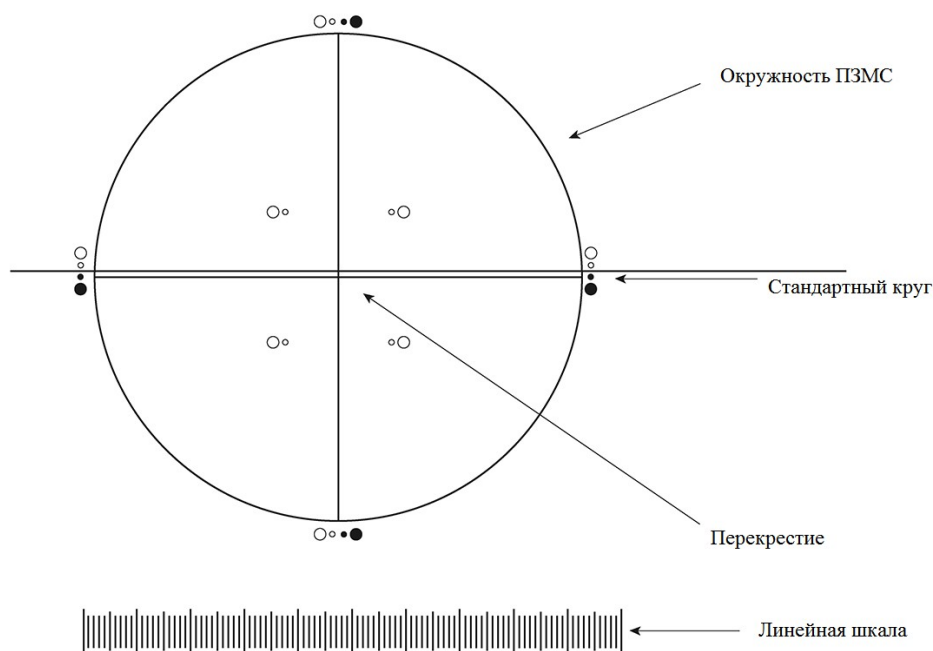


Рисунок 2.1.9.10.-1. – Окуляр-микрометр

2.1. ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Испытание проводят в условиях, ограничивающих загрязнение механическими включениями, предпочтительно в боксе с ламинарным потоком воздуха.

Стеклянную посуду и фильтрационное оборудование, за исключением мембранных фильтров, как можно более тщательно промывают теплым раствором моющего средства и ополаскивают большим количеством воды для удаления его следов. Непосредственно перед использованием мембранный фильтр промывают с двух сторон, а оборудование промывают сверху вниз, снаружи и затем внутри *водой, свободной от частиц, Р*.

Предварительно проводят проверку пригодности условий для проведения испытания, надлежащей очистки лабораторной посуды, отсутствия механических включений в используемой воде. Для этого определяют наличие механических включений в 50 мл *воды, свободной от частиц, Р* в соответствии с описанной ниже методикой. Если на поверхности фильтра количество частиц размером 10 мкм или более превышает 20 или количество частиц размером 25 мкм или более превышает пять, меры предосторожности, принятые для проведения испытания, являются недостаточными. В таком случае подготовительные этапы повторяют до тех пор, пока условия для проведения испытания, стеклянная посуда и вода не будут пригодными.

2.2. МЕТОДИКА

Содержимое емкости с образцом перемешивают, медленно переворачивая емкость 20 раз. При необходимости осторожно снимают укупорочную крышку. Промывают наружные поверхности емкости струей *воды, свободной от частиц, Р* и снимают пробку, избегая загрязнения содержимого.

Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения большого объема проводят на отдельных единицах. Для лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом менее 25 мл, содержимое десяти или большего числа единиц объединяют в очищенной емкости. При наличии обоснования и разрешения уполномоченного органа допускается смешивание содержимого соответствующего количества единиц лекарственного препарата с последующим разбавлением до 25 мл *водой, свободной от частиц, Р* или подходящим свободным от частиц растворителем, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования. Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом 25 мл и более, может быть проведено отдельно для каждой единицы.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения восстанавливают в *воде, свободной от частиц, Р* или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования.

Количество испытуемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого объема и лекарственных препаратов для парентерального применения малого объема с номинальным объемом 25 мл и более, можно проводить с использованием менее десяти единиц на основании подходящего плана отбора проб.

Внутреннюю поверхность держателя фильтра с мембранным фильтром смачивают несколькими миллилитрами *воды, свободной от частиц, Р*. Переносят в фильтровальную воронку весь объем объединенного раствора или объем одной единицы и фильтруют под вакуумом. При необходимости раствор прибавляют порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объем. После последнего прибавления раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра струей *воды, свободной от частиц, Р*, поддерживая вакуум до тех пор, пока поверхность мембранного фильтра не освободится от жидкости.

Помещают фильтр в чашку Петри и сушат на воздухе, слегка приоткрыв крышку. После того, как фильтр высохнет, чашку Петри помещают на предметный столик микроскопа и просматривают всю поверхность мембранного фильтра в отраженном свете осветителя. Подсчитывают количество частиц размером 10 мкм и более, и количество частиц размером 25 мкм и более. В качестве альтернативы допускается частичный подсчет количества частиц на фильтре и определение общего количества путем расчета. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытуемом лекарственном препарате.

Размер частиц определяют при помощи окулярной сетки путем мысленного преобразования изображения каждой частицы в круг с последующим сравнением со стандартными кругами размером 10 мкм и 25 мкм. Частицы не перемещают с исходного положения в поле зрения сетки и не накладывают на стандартные круги для сравнения. Для определения размера белых и прозрачных частиц используют внутренний диаметр прозрачных стандартных кругов; размер темных частиц определяют, используя наружный диаметр черных непрозрачных стандартных кругов.

При выполнении испытания методом 2 не следует пытаться определить размер и (или) количество аморфных, полужидких или других морфологически нечетких объектов, имеющих вид пятна или обесцвеченного участка на мембранном фильтре. Такие объекты имеют желеобразный вид или вид пленки, могут обладать небольшим поверхностным рельефом, либо рельеф поверхности может полностью отсутствовать. В таких случаях для упрощения интерпретации результатов подсчета возможно провести испытание методом 1.

2.3. АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА

Данная методика предназначена для улучшения применимости испытания к биологическим лекарственным препаратам. Однако она может быть использована для любого лекарственного препарата.

Промывают наружные поверхности емкости струей *воды, свободной от частиц, Р*, избегая загрязнения содержимого. Лекарственный препарат подвергают испытаниям в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению (например, извлечение содержимого шприца).

Для лекарственных препаратов для парентерального применения, имеющих необходимый объем для проведения испытания, часто предпочтительнее проводить испытание отдельных единиц.

Если объем для проведения испытания недостаточен, используют соответствующее количество единиц, осторожно и тщательно перемешивают их содержимое, а затем смешивают в отдельной емкости, чтобы получить объем, необходимый для одного испытания, исходя из возможностей оборудования и свойств образца.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения восстанавливают в *воде, свободной от частиц, Р* или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если *вода, свободная от частиц, Р* не подходит для использования.

Количество испытуемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Для испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого и малого объема необходимо обеспечить достаточный объем образца для испытания. Однако испытания отдельных образцов могут быть проведены на основании подходящего плана отбора проб.

Внутреннюю поверхность держателя фильтра с мембранным фильтром смачивают несколькими миллилитрами *воды, свободной от частиц, Р*. Переносят в фильтровальную воронку весь объем объединенного раствора или объем одной единицы и фильтруют под вакуумом. При необходимости раствор прибавляют порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объем. После последнего прибавления раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра струей *воды, свободной от частиц, Р*, поддерживая

вакуум до тех пор, пока поверхность мембранного фильтра не освободится от жидкости. Помещают фильтр в чашку Петри и сушат на воздухе, слегка приоткрыв крышку. После того, как фильтр высохнет, чашку Петри помещают на предметный столик микроскопа и просматривают всю поверхность мембранного фильтра в отраженном свете осветителя. Подсчитывают количество частиц размером 10 мкм и более, и количество частиц размером 25 мкм и более. В качестве альтернативы допускается частичный подсчет количества частиц на фильтре и определение общего количества путем расчета. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытуемом лекарственном препарате.

Размер частиц определяют при помощи окулярной сетки путем мысленного преобразования изображения каждой частицы в круг с последующим сравнением со стандартными кругами размером 10 мкм и 25 мкм. Частицы не перемещают с исходного положения в поле зрения сетки и не накладывают на стандартные круги для сравнения. Для определения размера белых и прозрачных частиц используют внутренний диаметр прозрачных стандартных кругов; размер темных частиц определяют, используя наружный диаметр черных непрозрачных стандартных кругов.

При выполнении испытания методом 2 не следует пытаться определить размер и (или) количество аморфных, полужидких или других морфологически нечетких объектов, имеющих вид пятна или обесцвеченного участка на мембранном фильтре. Такие объекты имеют желеобразный вид или вид пленки, могут обладать небольшим поверхностным рельефом, либо рельеф поверхности может полностью отсутствовать. В таких случаях для упрощения интерпретации результатов подсчета возможно провести испытание методом 1.

2.4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

К лекарственным препаратам с номинальным объемом более 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 2.А.

К лекарственным препаратам с номинальным объемом менее 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 2.В.

К лекарственным препаратам с номинальным объемом 100 мл в первичной упаковке применяют критерии испытания 2.В.

Испытание 2.А – Испытание растворов для инъекций или инфузий с номинальным объемом более 100 мл в первичной упаковке.

Лекарственный препарат соответствует требованиям, если в подвергнутых испытанию единицах лекарственного препарата среднее арифметическое количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 12 в одном миллилитре, а среднее арифметическое количество частиц размером 25 мкм и более не превышает двух в одном миллилитре.

Испытание 2.В – Испытание растворов для инъекций или инфузий с номинальным объемом менее 100 мл в первичной упаковке.

Лекарственный препарат соответствует требованиям, если в подвергнутых испытанию единицах лекарственного препарата среднее арифметическое количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000 на первичную упаковку, а среднее арифметическое количество частиц размером 25 мкм и более не превышает 300 на первичную упаковку.