

2.1.9.34. ПРИМЕНЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ВИДИМЫЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ

Общая фармакопейная статья приводится для информации.

В общей фармакопейной статье приведена информация по визуальному осмотру и обеспечению качества лекарственных препаратов по видимым механическим включениям. Данная общая фармакопейная статья не предназначена для подробного освещения требований надлежащей производственной практики, но ее следует рассматривать неразрывно от этих требований.

Испытание на видимые механические включения проводят для определения наличия посторонних подвижных нерастворимых включений в виде ворсинок и частиц (за исключением пузырьков газа), случайно присутствующих в жидких или восстановленных лекарственных препаратах. Механическое загрязнение ворсинками и(или) частицами может иметь разные источники и должно быть сведено к минимуму. В зависимости от размера, такое загрязнение может быть представлено в видимом или невидимом диапазоне.

Видимые включения имеют различную природу, неоднородны и неравномерно распределены в серии конкретного лекарственного препарата, поэтому контроль проводят на репрезентативных выборках. Несмотря на то, что наличие видимых включений, в целом, является случайным, оно может быть признаком системной проблемы. Исходя из этого, необходимо производить оценку наличия видимых включений и предпринимать меры, для устранения любых источников загрязнения видимыми включениями и (или) на улучшение состава лекарственного препарата, первичной упаковки или производственного процесса, при необходимости.

Включения могут быть обусловлены как внешними факторами (внесенными из окружающей среды, оборудования, от первичной упаковки или персонала), так и внутренними (относящимися к лекарственной форме, включая фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, остаточные или загрязняющие вещества, в том числе оставшиеся после производственного процесса или образовавшиеся в результате взаимодействия между лекарственным препаратом и первичной упаковкой). Примерами механических включений являются целлюлозное волокно, стекло, хлопья красителей, волосы, части насекомых, а также капли силикона, неорганические осадки, такие как бария сульфат или алюминия сульфат, частицы жирных кислот, образующиеся в результате распада полисорбатов, ламели.

В некоторых случаях, например, в высокотехнологичных лекарственных препаратах или дисперсиях, частицы могут быть действующим (активным) веществом и присутствуют по естественным причинам. В любых других случаях, видимые частицы нежелательны в лекарственных препаратах, в том числе биотехнологических.

Перед применением лекарственного препарата следует проверить наличие видимых механических включений.

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

ОБЩИЙ ПОДХОД

Особенности некоторых лекарственных препаратов могут затруднить проведение визуальной оценки на присутствие видимых механических включений. Например, это относится к опалесцирующим (мутным) растворам; суспензиям или дисперсиям; окрашенным растворам; лиофилизатам; светонепроницаемым или цветным упаковкам; а также к высокотехнологичным лекарственным препаратам, для которых присутствие включений является естественным. Необходимо принимать меры, обеспечивающие специалистам возможность обнаружения видимых механических включений при

проведении сплошного (100%-ного) контроля серии и применении метода приемлемого уровня качества (AQL) в соответствии с требованиями стандартов, эквивалентных международному стандарту ISO 2859–1¹, а также последующей визуальной оценки в рамках контроля качества при выпуске серии и при подтверждении качества лекарственного препарата. Одной из таких мер является использование наборов дефектных образцов (положительных контролей и отрицательного контроля), являющихся репрезентативными для конкретного лекарственного препарата в условиях производственного процесса. Положительные контроли должны содержать потенциальные для конкретного лекарственного препарата дефекты в виде включений, поддающихся визуальному определению.

Специалисты, выполняющие испытание, должны проходить подготовку по использованию рабочих пределов обнаружения дефектов и по ложным отклонениям. Для повышения качества проверки возможно использование света с большей интенсивностью (более 3750 люкс), осмотр каждой первичной упаковки более 5 с. В рамках контроля качества при выпуске серии и при подтверждении качества лекарственного препарата применяют разрушающий контроль, сопровождающийся восстановлением лекарственного препарата водой, в которой отсутствуют видимые включения, или другим подходящим растворителем. Кроме того, в случаях, когда свойства первичной упаковки затрудняют проведение проверки, может потребоваться перенос содержимого в подходящую прозрачную ёмкость.

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА

Сплошной (100 %-ный) контроль

После заполнения и укупорки, каждая упаковка, содержащая жидкую лекарственную форму (ампула, флакон, шприц и др.), подлежит визуальной оценке. Упаковки, в которых после сплошного контроля обнаружены любые механические видимые включения, удаляют из серии («отбраковывают»).

В случае возникновения сомнений образцы лекарственных препаратов также удаляют из производственного процесса.

При выполнении сплошного (100 %-ного) контроля, визуальную оценку на присутствие видимых механических включений осуществляют вручную в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи *номер Механические включения: видимые частицы*, или, если была валидирована методика относительно метода ручной проверки, полуавтоматизированным или полностью автоматизированным методом. Валидация полуавтоматизированных и автоматизированных методов включает оценку отклонённых образцов на соответствие заранее установленным критериям приемлемости, включая коэффициент ложного отклонения, с использованием репрезентативных образцов лекарственного препарата и наборов дефектных (по механическим включениям) образцов. Набор дефектных образцов, используемый для подготовки специалистов, должен содержать дефекты, характеризующиеся типичным загрязнением механическими частицами. Набор дефектных образцов должен быть стабильным в течение предполагаемого срока использования.

Специалистам для классификации видимых включений по различным категориям и материалам и проведения анализа причин их появления, может быть недостаточно только визуального осмотра на черно-белом фоне. В таких случаях допустимо дополнительно использовать метод светоблокировки.

Обнаружение видимых механических включений по своей природе носит вероятностный характер и зависит от ряда факторов, таких как: интенсивность освещения, условия проведения испытания, использование увеличения и его тип, время наблюдения, используемый фон, расстояние от образцов, тип и скорость вращения, объём содержимого

¹ ISO 2859–1 Методы отбора проб для контроля по качественным характеристикам. Часть 1. Схемы отбора проб, проиндексированные на основе приемлемого уровня качества (AQL) для контроля каждой серии

упаковки, материал первичной упаковки, её размер и вид, навыки специалиста, проводящего оценку, а также возможности оборудования и количество частиц, их размер, и показатель преломления. Целью проведения сплошного (100 %-ного) контроля с последующим испытанием относительно пределов AQL является исключение всех упаковок, содержащих любые видимые механические включения, однако некоторые из них могут не обнаруживаться из-за низкой выявляемости и видимости. Исходя из этого, каждая система визуальной оценки характеризуется статистической вероятностью обнаружения образцов, содержащих видимые механические включения, а также статистической вероятностью пропуска образцов, содержащих видимые механические включения. Все упаковки, содержащие видимые механические включения, исключают из серии. Когда сплошной контроль с последующим испытанием на соответствие пределам AQL осуществляют в отношении лиофилизированных лекарственных препаратов, для осмотра доступна только видимая часть порошка и компонентов первичной упаковки. В процессе производства, частицы, изначально присутствующие в растворе, могут попадать под слой порошка и оставаться необнаруженными. В таком случае проводят дополнительные испытания (см. раздел «Ллиофилизированные препараты»)

Выборочный контроль

Испытание выполняют в соответствии с планом выборочного контроля, составленным с учетом пределов AQL, из числа единиц, прошедших сплошной (100 %-ный) контроль, отбирают статистически значимое количество образцов. Отбор образцов для репрезентативной выборки может быть проведен, например, с фиксированным временным интервалом или с фиксированным количеством образцов. Дефекты могут быть распределены неравномерно по объёму серии, поэтому требуется такой отбор образцов, который бы отражал свойства всей серии. Размер выборки и приемочное число устанавливают с использованием таблиц, включенных в ISO 2859-1, или другими подходящими статистическими методами. Допустимые пределы AQL зависят от категории дефекта (например, малозначительный, значительный или критический дефект). Присутствие видимых механических включений классифицируют не менее чем «значительный дефект». В таблице номер-1 показан диапазон значений приемлемого уровня качества, используемых в процессах визуального контроля.

Таблица номер-1. – Типичные значения приемлемого уровня качества для процессов визуального контроля

Категория дефекта	Диапазон приемлемого уровня качества (%)
Критический	0,010 – 0,10
Значительный	0,15 – 0,65
Малозначительный	1,0 – 4,0

Категории дефектов, приведённые в таблице, отражают общепринятый подход к классификации дефектов на основании риска для пациентов, однако, для проведения более детального анализа могут быть использованы дополнительные категории. Для выпуска серии, когда нет оснований полагать, что уровень качества, достигнутый процессом, отличается от установленного, как правило, используют планы выборки, соответствующие «стандартному» контролю (планы выборки, указанные как normal в ISO 2859-1). Планы «ужесточённого» выборочного контроля целесообразны при получении нетипичных результатов или при проведении повторного контроля. В таких планах указывают размер выборки исходя из диапазона размеров серии и приемлемого уровня качества. Приемлемый уровень характеризуется коэффициентом «отбраковки», при котором 95 % проверенных единиц в серии окажутся приемлемыми; это мера против ложной «отбраковки», которая является фактором риска для производителя. Допустимые пределы AQL включают также неприемлемый уровень качества. Значение неприемлемого уровня качества устанавливают на основании кривой данных рабочих (оперативных)

характеристик. Неприемлемый уровень качества сопровождается коэффициентом «отбраковки», при котором 90 % проверенных единиц будут удалены из серии; это более предпочтительный подход в установлении уровня рисков для пациентов.

Для критических дефектов, представляющих наибольший риск для пациентов, применяют минимальное значение приемлемого уровня качества. Зачастую допустимое количество дефектных единиц в выборке для критических дефектов равно нулю. Для значительных и малозначительных дефектов, которые представляют меньший риск для пациентов, обычно устанавливают более высокие (менее строгие) значения приемлемого уровня качества, при этом допустимое количество дефектных единиц может быть больше нуля.

Ручной выборочный контроль проводят после сплошного контроля любого типа, включая ручной, полуавтоматизированный и автоматизированный. Он позволяет определить эффективность процесса контроля в целом и качество отдельных серий по сравнению с предварительно установленными критериями приемлемости. Критерии приемлемости включают спецификации лекарственного препарата и такие критерии как значения приемлемого и неприемлемого уровней качества для соответствующего плана выборки, необходимые для принятия решения о соответствии качества лекарственного препарата или об удалении из серии («отбраковки») приемлемого количества производимых единиц (или всей серии). Если критерии приемлемости плана выборки не соблюдены, проводят расследование причин. Если результаты расследования свидетельствуют об эффективности процесса контроля в отношении обнаружения определенных дефектов, серия может быть направлена на повторный контроль. Также для повторного контроля может быть выбран альтернативный процесс, более подходящий для обнаружения определённого дефекта. После повторного контроля (повторного сплошного контроля серии) из числа единиц приемлемого качества делают новую выборку и сравнивают по установленным критериям приемлемости. Рекомендуется в данном случае использовать план «ужесточённого» выборочного контроля и соответствующие критерии приемлемости.

Соответствие пределу AQL при выборочном контроле подтверждает пригодность проведенного сплошного (100 %-ного) контроля для обеспечения приемлемого уровня качества.

Повторный контроль

Повторный сплошной (100 %-ный) и (или) выборочный контроль проводят в случаях, когда результаты первичного контроля неудовлетворительны. Например, в случаях превышения коэффициента отбраковки при сплошном контроле и (или) допустимого количества дефектных единиц относительно выбранных значений приемлемого уровня качества. Повторный контроль проводят только в соответствии с утверждённой процедурой, в которой учтены следующие ключевые параметры:

- условия контроля (например, такие же, как при первичном контроле, или изменённые для повышения вероятности обнаружения дефекта определённого типа),
- допустимое количество повторных контролей, которое должно быть ограничено и обосновано,
- критерии приемлемости (например, такие же, как при первичном контроле, или ужесточённые).

Если повторный контроль требуется часто, следует рассмотреть вариант повышения эффективности процесса первичного контроля или средств производственного контроля в соответствии с анализом основных причин.

Дополнительный контроль (стратегия двухэтапного контроля)

В ряде случаев для конкретных препаратов при установленной причине высокого коэффициента ложной «отбраковки» (необоснованного исключения из серии приемлемых единиц) возможно применение стратегии двухэтапного контроля. Дополнительный контроль может оказаться необходим после первичного (например, сплошного) контроля

с использованием автоматизированных систем вследствие их меньшей возможности адаптации под свойства конкретного лекарственного препарата или ёмкости. В таких условиях дополнительный контроль позволяет обеспечить отбор единиц надлежащего качества. Исключенные на этапе первичного контроля единицы попадают в категорию сомнительных, и решение об их удалении из серии принимают после проведения дополнительного контроля другими средствами (например, вручную после автоматизированного контроля) для подтверждения их приемлемости или неприемлемости. Условия дополнительного контроля могут быть скорректированы для повышения эффективности (чувствительности) и обеспечения высокой вероятности удаления истинно дефектных единиц (например, дополнительное время). Ограничения для первичного контроля и причина проведения дополнительного контроля должны быть установлены. Дополнительный контроль не проводят тем же методом и в тех же условиях (например, автоматизированный контроль с такими же параметрами, как при первичном автоматизированном контроле), поскольку будут присутствовать те же ограничения, что и при первичном контроле. Однако такой подход может быть целесообразным, если основной причиной несоответствия является присутствие в растворе пузырьков воздуха, и было проведено исследование с целью установления надлежащего времени отстаивания для того, чтобы пузырьки исчезли перед проведением дополнительного контроля. Рекомендуется, чтобы оценка критериев приемлемости плана выборки осуществлялась до подтверждения приемлемости и объединения в одну серию отдельно для образцов, признанных соответствующими качеству при первичном контроле, и образцов, признанных соответствующими качеству при дополнительном контроле.

Необходимо подтвердить пригодность процедуры двухэтапного контроля для конкретного лекарственного препарата. При этом следует учитывать, что вероятность стопроцентного обнаружения дефектных единиц будет снижаться с каждым последующим этапом контроля.

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА В РАМКАХ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Визуальную оценку в рамках контроля качества проводят в отношении лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах, либо восстановленных растворов лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах, таких как лиофилизаты, в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи *номер Механические включения: видимые частицы*. Испытание на видимые механические включения в лиофилизатах проводят в рамках контроля качества при выпуске серии лекарственного препарата с использованием разрушающего контроля.

Сплошная (100 %-ная) визуальная оценка и испытания на соответствие пределам AQL не предполагают дополнительной обработки образцов (например, восстановления, разбавления, переноса в подходящую ёмкость и др.). В рамках контроля качества образцы лиофилизированных лекарственных препаратов подлежат восстановлению в условиях, имитирующих условия фактического применения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. При необходимости осуществляют иные процедуры подготовки образцов.

Требования испытания на видимые механические включения распространяются на лекарственный препарат до истечения его срока годности. Таким образом, испытание на видимые механические включения должно проводиться регулярно по мере продвижения долгосрочных испытаний стабильности, а также, желательно, во время исследований методом «ускоренного старения». Основными являются параметры, характеризующие стабильность – такие как выпадение осадка, агломерация, изменение цвета, расслоение стекла, а не указывающие на возможное загрязнение посторонними включениями. Любые частицы, наблюдаемые во время испытаний стабильности и указывающие на систематическую проблему, должны быть идентифицированы для установления причины и определения подходящих корректирующих действий. Если в результате расследования

подтверждается, что проблема носит системный характер, как, например, в случае обнаружения в лекарственной форме белка или стекла из-за расслоения тары, следует пересмотреть состав, первичную упаковку или производственный процесс лекарственного препарата, чтобы снизить количество присутствующих частиц, если иное не обосновано. Видимые механические включения должны быть идентифицированы и устранены как можно раньше в процессе разработки лекарственного препарата.

Обнаружение видимых механических включений носит вероятностный характер. Требование «практически свободна от видимых механических включений» применяют для серии лекарственного препарата, а не для проанализированных в индивидуальном порядке единиц в серии. Указанное требование отражает возможности производственного процесса и испытаний.

ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лиофилизированные препараты должны проходить сплошной контроль после завершения этапа лиофилизации и герметичной укупорки каждой единицы лекарственного препарата. Однако твёрдая лиофилизированная масса может маскировать присутствие видимых механических включений. В процессе контроля видна только поверхность лиофилизата, что составляет лишь малую часть от всего объёма лекарственного препарата. В связи с этим возникает сложность оценки пригодности проведенного сплошного (100 %-ного) контроля для обеспечения приемлемого уровня качества. Поэтому в дополнение к сплошному контролю проводят восстановление небольшой выборки образцов, а затем проверяют их на присутствие видимых частиц. Приготовление образцов осуществляют с применением надлежащих мер по контролю механических включений. Испытание восстановленных образцов проводят в соответствии с общей фармакопейной статьёй *номер Механические включения: видимые частицы*. Поскольку данное испытание является разрушающим, размер выборки ограничен; однако, получившаяся в результате восстановления жидкость упрощает обнаружение видимых механических включений. Планы выборочного контроля для таких испытаний представляют собой компромисс между размером выборки и статистической мощностью, и для большинства серий размером от 3 201 до 150 000 единиц продукции предлагается размер выборки 20 единиц с полным отсутствием дефектных единиц (исходя из приемлемого уровня качества 0,65 %). Выборки размером более 20 единиц, согласно данным планам выборочного контроля, могут быть целесообразны для более крупных серий, когда требуется большая чувствительность контроля. После проведения испытания на видимые механические включения восстановленные образцы могут быть использованы для других испытаний, например, содержание примесей и др.

Если в выборке обнаруживают видимые механические включения, допустимо восстановление дополнительных единиц лекарственного препарата в рамках расследования и оценки пригодности всей серии целиком. Размер дополнительной выборки определяют, исходя из общего размера выборки (первичной и дополнительной), требуемой для получения приемлемого числа дефектных единиц более нуля для плана выборочного контроля с приемлемым уровнем качества 0,65 % или ниже. Результаты выборок необходимо рассматривать в совокупности, а не принимать решение о пригодности серии на основании результатов только второй выборки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ С ФИЛЬТРОМ

При применении некоторых парентеральных лекарственных форм для снижения рисков, связанных с присутствием частиц, которые могут образовываться во время хранения, предусмотрено использование специальных фильтров, входящих в комплект. Однако на производственный процесс лекарственных препаратов, используемых с фильтром, также распространяется требование недопущения загрязнения механическими

включениями, что подтверждают визуальной оценкой в процессе производства (в соответствии с выбранной стратегией контроля).

В рамках контроля качества требования по видимым механическим включениям не распространяются на лекарственные препараты, на маркировке которых указано, что они должны использоваться с фильтром, при условии, что он обеспечивает получение раствора, выдерживающего данное испытание.