

Определение видимых механических включений в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах

Ю. В. Олефир, Т. Н. Боковикова, Л. А. Стронова, Е. П. Герникова,
Л. И. Митькина, С. А. Манаева, Ю. Б. Пурим, А. В. Пичугин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 14.01.2016 г. Принята к печати 10.02.2016 г.

Резюме: Описаны подходы к выбору методик оценки содержания видимых механических включений в парентеральных и глазных лекарственных формах, принятые в общей фармакопейной статье «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах», а также особый подход к оценке видимых механических включений в отдельных лекарственных препаратах в зависимости от объема серии, вида упаковки, объема препарата в упаковке, природы лекарственного средства и др., требующих нестандартных условий и критериев оценки.

Ключевые слова: парентеральные лекарственные средства; глазные лекарственные формы; видимые механические включения; общая фармакопейная статья; руководство; нестандартные условия определения и критерии оценки.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Боковикова ТН, Стронова ЛА, Герникова ЕП, Митькина ЛИ, Манаева СА, Пурим ЮБ, Пичугин АВ. Определение видимых механических включений в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (1): 37–40.

Парентеральные и глазные лекарственные формы (ЛФ) занимают большой сегмент фармацевтического рынка. Учитывая пути введения данных лекарственных средств (ЛС), важным показателем качества для них являются «Механические включения», так как механические частицы могут вызывать патологические изменения в структуре тканей внутренних органов, степень тяжести которых зависит от природы, формы и размера частиц, а также места их локализации [1, 2].

Все ЛФ для парентерального применения, а также глазные ЛФ (стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для местного применения на глазном яблоке и/или конъюнктиве, инъекционного и имплантационного введения в ткани глаза) подвергаются оценке содержания видимых механических включений (ВМВ) размером 50 мкм и более, наличие которых оценивается визуально, в парентеральных ЛФ дополнительно проводят определение невидимых механических включений — включения «довидимого» диапазона размером менее 50 мкм.

Методики проведения испытания и критерии оценки содержания ВМВ приведены в общей фармакопейной статье (ОФС) «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» [3], в которой были объединены и систематизированы материалы РД 42-501–98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств» и Изменения № 1 от 02.02.2000 к РД 42-501–98, а также РДИ 42-504–00 «Инструкция по контролю на механические включения глазных капель».

Качество лекарственных препаратов (ЛП) для парентерального применения и глазных ЛФ по показателю «Механические включения» регламентируют статьи Государственной фармакопеи Республики Бе-

ларусь [4] (ГФРБ, 2.9.19; 2.9.20; 2.9.21), Государственной фармакопеи Республики Казахстан [5] (ГФРК 2.9.19; 2.9.20; 2.9.21), Европейской фармакопеи [6] (ЕФ, 2.9.19; 2.9.20), Фармакопеи США [7] (USP), Японской фармакопеи [8] (ЯФ) и т.д.

Однако, в зарубежных фармакопеях [4, 5, 6, 7, 8, 9], как правило, недостаточно информации для проведения испытаний на механические включения видимого диапазона: методика определения ВМВ описана кратко (описаны только прибор и условия просмотра), а требование к содержанию описано как «должен быть практически свободным от видимых механических включений» без расшифровки «практически свободный».

В статье <790> «Видимые частицы в растворах для инъекций» USP [7] фраза «практически свободный» означает, что не более чем определенное количество единиц продукции может содержать ВМВ; при этом не указывается необходимое количество единиц ЛС. В Приложении XIII Британской фармакопеи «SC I N. Particulate Contamination» [10] указано, что для малого объема ЛП испытанию на ВМВ подвергаются 20 емкостей (препарат не выдерживает испытание, если более чем в одной емкости обнаружены одна или более частиц).

Данный критерий оценки (в расчете на 80 единиц продукции допускается 4 единицы с механическими включениями) не согласуется с требованиями ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» [3], в которой допускается только 2 емкости из 80 просмотренных, имеющие ВМВ.

В рабочем документе ВОЗ QAS/11.405 [11], содержащем план-предложение по пересмотру статьи 5.7. «Тест на механические включения» Международной фармакопеи [12], указано, что при проведении теста на ВМВ в индивидуальной монографии необхо-

димо указывать типы препаратов, для которых должен выполняться этот тест (испытание проводят на 20 контейнерах, препарат не выдерживает испытание, если одна или более частиц обнаружены более чем в одном контейнере; при проведении теста на восстановленном из порошка растворе для инъекций тест не выдерживается, если частицы обнаружены более чем в двух контейнерах).

В общей статье «Visible particulates in injections» (790) в разделе «Product in Distribution» USP [7] указано, что в случае наличия жалоб потребителей или сомнений регуляторных органов контролю подвергаются 20 образцов, в которых видимые частицы должны отсутствовать.

На вебинарах USP, посвященных пересмотру статьи «Injections» [7] были сделаны следующие предложения для продукта при дистрибуции:

- инспектируют 60 единиц (не более чем 1 единица может содержать ВМВ);
- при просмотре 20 единиц требование «практическое отсутствие» означает, что частицы отсутствуют (данный тест допустим в случае 100% текущего производственного контроля и при удовлетворительном отборе проб); если один контейнер содержит частицы, то подвергают контролю дополнительно 80 единиц продукции (в этом случае требование «Практическое отсутствие» означает, что ни один дополнительный контейнер не должен содержать ВМВ);
- для лиофилизированных продуктов предлагается следующая формулировка требований: «в 10 единицах не должно быть частиц».

В особых случаях, когда оценку содержания механических включений необходимо проводить в ЛС, имеющих, например, белковую природу (могут содержать частицы или агломераты), метод оценки и требования для ВМВ должны быть указаны в индивидуальной монографии или в одобренной (утвержденной) регуляторным органом нормативной документации ((790) USP «Видимые частицы в растворах для инъекций») [7].

Кроме того, оценка содержания ВМВ в ЛП для парентерального применения, а также глазных ЛФ, в ряде случаев может быть затруднена небольшим объемом фасовки или нестандартной упаковкой (0,165 мл или 0,5 мл в шприце или шприц-тюбике, тюбик-капельнице), малыми объемами партий (например, орфанные препараты), высокой стоимостью препаратов.

В данных случаях требуется особый подход к выбору критериев оценки и условий проведения испытаний.

Основанием для принятия решения об объеме выборки, методике и оценке результатов испытания ЛП могут быть следующие положения:

- способ введения пациенту (подкожное, внутримышечное, внутривенное; концентрат для приготовления раствора для инфузий, внутриглазные);
- вид упаковки: стеклянный одноразовый шприц, шприц-тюбик, флакон (флакон в комплекте с иглой, снабженный фильтром для извлечения препарата из флакона);
- объем препарата в упаковке (0,165 мл, 0,23 мл, 0,5 мл, 0,9 мл, 1 мл);
- объем серии (произведено для отечественных и ввезено для зарубежных препаратов);

- валидация процесса производства; валидационные материалы, подтверждающие адекватность и воспроизводимость методики определения;
- цена одной упаковки;
- природа лекарственного препарата.

Для таких групп препаратов выборка может быть уменьшена, что должно быть указано в соответствующей нормативной документации, или показатель «Видимые механические включения» может отсутствовать при обязательном нормировании невидимых механических включений; могут быть использованы другие валидированные методы, адекватность которых должна быть подтверждена материалами исследований.

ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» предусматривает единый принципиальный подход к выбору методики оценки содержания ВМВ в парентеральных и глазных ЛФ, учитывающий индивидуальные особенности ЛФ и упаковки; в настоящее время ФГБУ НЦЭСМП разработан проект Изменения к данной ОФС, дополненный особым подходом к оценке ВМВ в отдельных ЛП, требующих нестандартных условий и критериев оценки содержания ВМВ, на основании которых подготовлено «Руководство по определению видимых механических включений в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» (Руководство).

В Руководстве более подробно описаны условия и методики проведения испытаний, приведены критерии оценки содержания ВМВ в парентеральных и в указанных ниже глазных ЛФ:

- конкретизированы условия определения ВМВ в твердых глазных ЛФ (порошки) в емкостях из стекла или прозрачных полимерных материалов;
- приведена подробная методика оценки содержания ВМВ в жидких глазных ЛФ, расфасованных в емкости из непрозрачных материалов;
- сформулированы рекомендации по оценке содержания ВМВ в парентеральных ЛФ и твердых глазных ЛФ (порошки), расфасованных в емкости из непрозрачных полимерных материалов;

В Руководстве определен подход к проведению анализа некоторых препаратов для парентерального применения, требующих нестандартных условий определения и критериев оценки при контроле по показателю «Видимые механические включения», а также (для отдельных случаев) предусмотрен особый подход при решении вопроса о включении показателя «Видимые механические включения» в НД, при обязательном нормировании невидимых механических включений.

Таким образом, в отечественной нормативной документации по визуальной оценке жидких и твердых парентеральных ЛФ, глазных ЛФ (капель глазных, примочек глазных, порошков для приготовления капель глазных и других) на наличие ВМВ предусмотрено описание методики определения ВМВ, критериев оценки и рекомендаций для особых случаев.

Требования данной статьи не распространяются на суспензии и эмульсии для парентерального применения, гели для инъекций, имплантаты, ЛП с высокой вязкостью.

Количество отбираемых образцов от каждой серии парентерального препарата зависит от его агрегатного состояния (жидкое или твердое), объема (малый или большой), объема серии, а также от метода испытаний (разрушающий или неразрушающий).

Для препаратов, требующих нестандартных условий проведения испытания и критериев оценки, методика проведения испытания и нормативные требования должны быть обоснованы. В настоящее время для таких групп ЛП не разработаны единые требования к их качеству и методикам проведения испытания, так как это непосредственно связано с природой препарата, способом введения, объемом серии, видом упаковки, объемом препарата в упаковке, ценой одной упаковки и должно быть изложено в соответствующей нормативной документации, принимая во внимание условия производства и валидацию процесса производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun B. Melsungen AG Hospital Care. Particulate Contamination Risk Prevention in Infusion Therapy. Sharing expertise. Available from: <http://www.safeinfusiontherapy.com/>.

2. Grunewald M. Pflege von Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Gefäßsystems. In: Kellnhauser E, Schewior-Popp, et al. Thiemes Pflege. Stuttgart, New York; 2004. P. 316–17.
3. ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 1-е изд. Т. 1. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2006.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 1-е изд. Т. 1. Алматы: Жибек жолы; 2008.
6. European Pharmacopoeia. 8th edition. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
7. United States Pharmacopoeia. 35th ed. United States Pharmacopoeial Convention. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
8. The Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Pharmaceuticals and medical devices agency. Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/>.
9. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. Available from: <http://www.pharmacopoeia.co.uk/>.
10. Приложение XIII к Британской фармакопее «SC I N. Particulate Contamination».
11. Рабочий документ B03 QAS/11.405.
12. The International Pharmacopoeia. 4th ed. World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Боковикова Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1

Испытательного центра экспертизы качества ЛС, д-р фарм. наук.

Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1

Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

Герникова Евгения Петровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1

Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

Миткина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Манаева Светлана Алексеевна. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1

Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

Пурим Юлия Борисовна. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1

Испытательного центра экспертизы качества ЛС.

Пичугин Алексей Викторович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 3

Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Боковикова Татьяна Николаевна; Bokovikova@expmed.ru

DETERMINATION OF VISIBLE PARTICLES IN PARENTERAL DOSAGE FORMS AND OPHTHALMIC DOSAGE FORMS

Yu. V. Olefir, T. N. Bokovikova, L. A. Stronova, E. P. Gernikova, L. I. Mitkina, S. A. Manaeva, Yu. B. Purim, A. V. Pichugin

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The present article describes the approaches to the choice of methods for assessing the content of visible particles in parenteral and ophthalmic dosage forms, recognized in general pharmacopoeia monograph «Visible particles in parenteral dosage forms and ophthalmic dosage forms», as well as a special approach to the assessment of visible particles in individual preparations according to the batch volume, package type, the amount of drug in a package, drug nature etc., requiring unusual conditions and evaluation criteria.

Key words: parenteral dosage forms; ophthalmic dosage forms; visible particle; general pharmacopoeia monograph; guidance; unusual conditions and evaluation criteria.

For citation: Olefir YuV, Bokovikova TN, Stronova LA, Gernikova EP, Mitkina LI, Manaeva SA, Purim YuB, Pichugin AV. Determination of visible particles in parenteral dosage forms and ophthalmic dosage forms. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2016; (1): 37–40.

REFERENCES

1. Braun B. Melsungen AG Hospital Care. Particulate Contamination Risk Prevention in Infusion Therapy. Sharing expertise. Available from: <http://www.safeinfusiontherapy.com/>.
2. Grunewald M. Pflege von Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Gefäßsystems. In: Kellnhauser E, Schewior-Popp, et al. Thiemes Pflege. Stuttgart, New York; 2004. P. 316–17.
3. General pharmacopoeial article «Visible mechanical inclusion in the formulations for parenteral and ophthalmic dosage forms» (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of Republic of Belarus. 1st ed. V. 1. Minsk: Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdoravoohraneni; 2006 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of Republic of Kazakhstan. 1st ed. V. 1. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
6. European Pharmacopoeia. 8th edition. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
7. United States Pharmacopoeia. 35th ed. United States Pharmacopoeial Convention. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
8. The Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Pharmaceuticals and medical devices agency. Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/>.
9. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. Available from: <http://www.pharmacopoeia.co.uk/>.
10. Annex III to the British Pharmacopoeia «SC 1 N. Particulate Contamination».
11. Working document WHO QAS/11.405.
12. The International Pharmacopoeia. 4th ed. World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard, 8–2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Boikovikova TN. Head of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Stronova LA. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Gernikova EP. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Mitkina LI. Head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Manaeva SA. Leading expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Purim YuB. Leading expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Pichugin AV. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.