

2.1.9.10 МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ: НЕВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

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 подсчёта частиц.

Метод 1 – метод светоблокировки (счётно-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 (СЧЁТНО-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 тёплым 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 ёмкость 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 ёмкости с образцом перемешивают, медленно переворачивая ёмкость 20 раз. При необходимости осторожно снимают укупорочную крышку. Промывают наружные поверхности ёмкости струёй *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 объёма проводят на отдельных единицах. Для лекарственных препаратов для парентерального применения малого объёма с номинальным объёмом менее 25 мл, содержимое десяти или большего числа единиц объединяют в очищенной ёмкости для получения объёма 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 объёма с номинальным объёмом 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 испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого объёма и лекарственных препаратов для парентерального применения малого объёма с номинальным объёмом 25 мл и более, можно проводить с использованием менее десяти единиц на основании подходящего плана отбора проб.

Проводят измерения четырёх проб, каждая объёмом 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 ёмкости(ей) струёй *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 объём для проведения испытания, часто предпочтительнее проводить испытание отдельных единиц. Если объём для проведения испытания недостаточен, используют соответствующее количество единиц, осторожно и тщательно перемешивают их содержимое, а затем смешивают в отдельной ёмкости, чтобы получить объём, 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 объёма необходимо обеспечить достаточный объём образца. Однако испытания отдельных образцов могут быть проведены на основании подходящего плана отбора проб.

Проводят измерения четырёх проб, каждая объёмом 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 испытуемом лекарственном препарате. Также могут быть проведены испытания проб объёмом менее 5 мл, если это надлежащим образом обосновано. Как правило, для лекарственных препаратов для парентерального применения, не имеющих достаточного объёма (например, с номинальным объёмом менее 25 мл), проведение испытания с использованием объёма от 1 мл до 5 мл может быть приемлемым, если это предусмотрено оборудованием.

1.4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

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

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

К лекарственным препаратам с номинальным объёмом 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.A – 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.B – 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 оснащён 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, разделённого перекрестием на квадранты, прозрачного и чёрного 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 эпiscopический осветитель светлого поля, встроенный в микроскоп, другой – внешний вспомогательный фокусируемый осветитель, позволяющий обеспечить отражённое 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, чёрного или тёмно-серого цвета, с нанесенной сеткой или без неё, и с номинальным размером пор 1,0 мкм или менее.

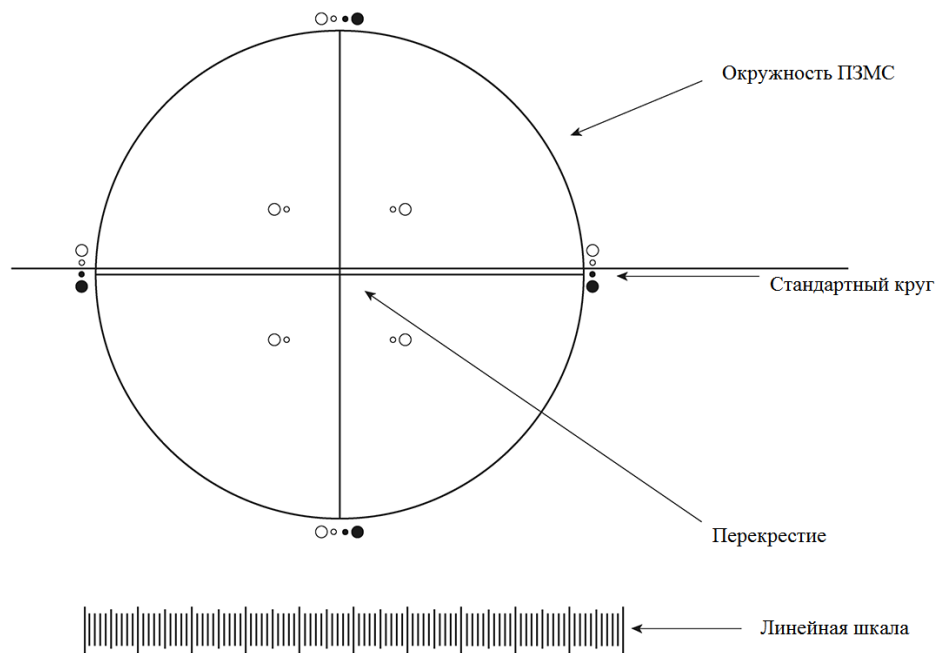


Рисунок 2.1.9.10-1. – Окуляр-микрометр.

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 тёплым 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 ёмкости с образцом перемешивают, медленно переворачивая ёмкость 20 раз. При необходимости осторожно снимают укупорочную крышку. Промывают наружные поверхности ёмкости струёй *воды, свободной от частиц, Р* и снимают пробку, избегая загрязнения содержимого.

Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения большого объёма проводят на отдельных единицах. Для лекарственных препаратов для парентерального применения малого объёма с номинальным объёмом менее 25 мл, содержимое десяти или большего числа единиц объединяют в очищенной ёмкости. 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 объёма с номинальным объёмом 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 испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого объёма и лекарственных препаратов для парентерального применения малого объёма с номинальным объёмом 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 объём объединённого раствора или объём одной единицы и фильтруют под вакуумом. При необходимости раствор прибавляют постепенно порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объём. После последнего прибавления раствора промывают

внутренние стенки держателя фильтра струёй *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 отражённом свете осветителя. Подсчитывают количество частиц размером 10 мкм и более, и количество частиц размером 25 мкм и более. В качестве альтернативы допускается частичный подсчёт количества частиц на фильтре и определение общего количества путём расчёта. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытуемом лекарственном препарате.

Размер частиц определяют при помощи окулярной сетки путём 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 тёмных частиц определяют, используя наружный диаметр чёрных непрозрачных стандартных кругов.

При выполнении испытания методом 2 не следует пытаться определить размер и (или) количество аморфных, полужидких или других морфологически нечётких 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 подсчёта 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 ёмкости струёй *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 объём для проведения испытания, часто предпочтительнее проводить испытание отдельных единиц.

Если объём для проведения испытания недостаточен, используют соответствующее количество единиц, осторожно и тщательно перемешивают их содержимое, а затем смешивают в отдельной ёмкости, чтобы получить объём, 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 испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимой оценки. Для испытания лекарственных препаратов для парентерального применения большого и малого объёма необходимо обеспечить достаточный объём 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 объём объединённого раствора или объём одной единицы и фильтруют под вакуумом. При необходимости раствор прибавляют порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объём. После последнего прибавления раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра струёй *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 отражённом свете осветителя. Подсчитывают количество частиц размером 10 мкм и более, и количество частиц размером 25 мкм и более. В качестве альтернативы допускается частичный подсчёт количества частиц на фильтре и определение общего количества путём расчёта. Рассчитывают среднее арифметическое количество частиц в испытываемом лекарственном препарате.

Размер частиц определяют при помощи окулярной сетки путём 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 тёмных частиц определяют, используя наружный диаметр чёрных непрозрачных стандартных кругов.

При выполнении испытания методом 2 не следует пытаться определить размер и (или) количество аморфных, полужидких или других морфологически нечётких 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 подсчёта 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.