

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Видимые механические включения
в лекарственных формах
для парентерального применения
и глазных лекарственных формах**

ОФС.1.4.2.0005.15

Вводится впервые

Испытание предназначено для визуальной оценки жидких и твердых парентеральных лекарственных форм, глазных лекарственных форм (капель глазных, примочек глазных, порошков для приготовления капель глазных и других) на наличие видимых механических включений.

Могут использоваться другие валидированные методы.

Испытанию подвергаются как лекарственные средства, находящиеся в процессе производства (или изготовления), так и готовый продукт.

Испытание лекарственных препаратов для парентерального применения в емкостях из непрозрачных материалов проводят в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

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

Механические включения – посторонние подвижные нерастворимые частицы (кроме пузырьков газа), случайно присутствующие в лекарственных препаратах для парентерального применения и глазных лекарственных формах, для которых в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и «Глазные лекарственные формы» предусмотрена оценка содержания механических включений.

При проведении испытаний на механические включения учитывается

объем парентеральной лекарственной формы. К препаратам «малого объема» относятся препараты объемом 100 мл и менее, «большого объема» – более 100 мл, независимо от того, являются ли они жидкими лекарственными формами или получены из твердых лекарственных форм (порошков, лиофилизатов и др.) непосредственно перед применением.

Выборка – число емкостей, которые необходимо отобрать для испытания от каждой серии анализируемой продукции.

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 проведения испытания препаратов, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающее испытание), а также твердых лекарственных форм для парентерального применения, требующих вскрытия и растворения (разрушающее испытание), производят отбор выборок продукции и оценку результатов в два этапа.

На производстве от каждой серии произвольно отбирают выборку (1 и 2 ступень испытаний) для растворов малого объема в соответствии с табл. 2, для растворов большого объема – в соответствии с табл. 3, для твердых парентеральных препаратов – в соответствии с табл. 4.

В других случаях поступают, как указано в п.1. «Испытание парентеральных лекарственных форм» (см. ниже).

Оборудование

Устройство для просмотра:

– состоит из находящихся рядом в вертикальном положении черного и белого матовых экранов подходящего размера;

– оборудовано регулируемым плафоном, снабженным подходящим затемненным источником дневного света с соответствующим отражателем (осветитель может состоять из 2 флуоресцентных ламп по 13 Вт каждая,

длиной 525 мм). Интенсивность освещения в точке контроля должна быть от 2000 до 3750 люкс (для цветных стеклянных и прозрачных пластмассовых емкостей предпочтительно использовать более высокие мощности света). Допускается использование регулируемого плафона, снабженного подходящим затемненным источником дневного света или электрической лампочкой накаливания с соответствующим отражателем.

Условия проведения испытания

Помещение для проведения испытаний на механические включения защищают от прямого попадания солнечного света.

Зона испытания при просмотре должна быть освещена электрической лампой накаливания или лампой дневного света соответствующей мощности, указанной в табл. 1.

При проведении испытания жидких парентеральных и глазных лекарственных форм допускается механизированная подача емкостей в зону контроля с последующей их транспортировкой на дальнейшие стадии контроля, а также использование различных типов специальных установок для просмотра, обеспечивающих качество испытаний согласно данной ОФС.

При проведении испытания поверхность емкостей должна быть чистой и сухой.

Таблица 1 – Мощность источника света

| Группа | Окраска, консистенция лекарственных препаратов | Электрическая лампа накаливания ² , Вт | Лампа дневного света, Вт |
|------------------|--|---|--------------------------|
| 1.1 | Бесцветные | 60 | 20 |
| 1.2 ¹ | Окрашенные (или опалесцирующие, вязкие) | 100 | 30 |

Примечания

1. Группа 1.2 включает бесцветные растворы в емкостях из светозащитного стекла или окрашенные растворы в емкостях из бесцветного стекла, а также опалесцирующие или вязкие жидкие лекарственные формы в емкостях из прозрачных полимерных материалов.

2. При просмотре на установках типа KVLC-10 допускается использование электрической лампы накаливания мощностью 40 Вт.

Методика

Испытание лекарственных препаратов на механические включения проводят путем их просмотра невооруженным глазом на черном и белом фоне.

Плавно вращают или переворачивают емкость, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают в течение примерно 5 с на черном и белом фоне. Отмечают наличие любых частиц.

1. Испытание парентеральных лекарственных форм

1.1. Испытание жидких парентеральных лекарственных форм

При получении жидких парентеральных лекарственных форм осуществляется трехкратный контроль чистоты препаратов:

- первичный – сплошной контроль;
- вторичный – выборочный контроль;
- заключительный – выборочный контроль, осуществляется перед маркировкой и упаковкой.

Первичному контролю подлежат все ампулы, флаконы, бутылки, картриджи, шприцы, шприц-тюбики, полимерные емкости и другие виды упаковок с парентеральными препаратами, прошедшими стадию стерилизации или полученными только в асептических условиях, перед их маркировкой и упаковкой.

Для проведения вторичного контроля от каждой партии, прошедшей первичный контроль, отбирают среднюю пробу – 5% от партии до 2000 единиц указанных емкостей и 250 единиц от всех других партий. При обнаружении более 2% анализируемых емкостей с механическими включениями всю партию, от которой отобрана средняя проба, возвращают для повторного первичного контроля.

Для проведения заключительного выборочного контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии (или партии) полученной продукции перед ее

маркировкой и упаковкой. При промышленном производстве нормативы объемов выборок для проведения испытаний на механические включения и критерии их оценки приведены в табл. 2 и 3 для препаратов малых и больших объемов соответственно.

В других случаях минимальное количество емкостей для препаратов «малого объема» – не менее 80 шт. (должны соответствовать требованию: не более двух емкостей, имеющих механические включения), «большого объема» – не менее 20 шт. (должны соответствовать требованию: отсутствие емкостей с механическими включениями).

Количество емкостей, поступающих на испытания, может быть меньше и определяется правилами отбора проб в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб».

Проведение испытания и оценка результатов

Для просмотра ампулы берут за капилляры, флаконы и бутылки – за горловины, шприц-тюбики – за колпачки, вносят их в зону контроля в положении «вверх доньшками» и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение «вниз доньшками» и вторично просматривают на черном и белом фонах.

Если на первой ступени контроля количество емкостей с парентеральными препаратами, содержащими механические включения (табл. 2 и 3), равно или превышает указанное в графе 5, то всю серию бракуют; если количество таких емкостей меньше указанного числа в графе 5, но больше, чем в графе 4, то проводят вторую ступень контроля на таком же количестве емкостей анализируемой продукции (графа 3).

Таблица 2 – Нормативы объемов выборок для препаратов малого объема и критерии оценки

| Объем серии, шт. | Степень визуального контроля | Объем выборки для визуального контроля, шт. | Количество емкостей с растворами малого объема, имеющими включения, шт. | |
|------------------|------------------------------|---|---|------------------------------|
| | | | Соответствует требованиям | Не соответствует требованиям |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1200 | Первая | 80 | 2 | 5 и более |
| 3200 | Суммарно (по 2 ступеням) | 160 | 6 | 7 и более |
| 3201 | Первая | 200 | 6 | 10 и более |
| 10000 | Суммарно (по 2 ступеням) | 400 | 15 | 16 и более |
| Свыше 10000 | Первая | 315 | 9 | 14 и более |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 630 | 23 | 24 и более |

Таблица 3 – Нормативы объемов выборок для препаратов большого объема и критерии оценки

| Объем серии, шт. | Степень визуального контроля | Объем выборки для визуального контроля, шт | Количество емкостей с растворами большого объема, имеющими включения, шт | |
|------------------|------------------------------|--|--|------------------------------|
| | | | Соответствует требованиям | Не соответствует требованиям |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 151 – 280 | Первая | 20 | 0 | 2 |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 40 | 1 | 2 |
| 281 – 500 | Первая | 32 | 0 | 2 |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 64 | 1 | 2 |
| 501 – 1200 | Первая | 50 | 0 | 2 |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 100 | 2 | 3 |
| 1201 – 3200 | Первая | 80 | 0 | 3 |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 160 | 3 | 4 |
| свыше 3200 | Первая | 125 | 1 | 4 |
| | Суммарно (по 2 ступеням) | 250 | 5 | 6 |

Заключение о качестве анализируемой серии парентерального препарата после второй степени контроля делают на основании количества единиц продукции, имеющих механические включения в суммарном (общем) объеме первой и второй выборок в соответствии с графами 4 и 5 табл. 2 и 3.

Всю серию бракуют, если количество единиц продукции, имеющих механические включения, превышает или равно числу, указанному в графе 5 табл. 2 и 3. для суммарного объема первой и второй выборок.

1.2. Испытание твердых парентеральных лекарственных форм

Условия проведения испытания:

- от каждой серии произвольно отбирают первую полную выборку в соответствии с табл. 4;
- проводят подготовку образцов в помещениях класса чистоты В;
- специалист должен работать в стерильном халате и шапочке из безворсовой ткани и резиновых перчатках, обработанных соответствующим разрешенным раствором;
- оборудование, химическую посуду и принадлежности для работы обрабатывают раствором разрешенного моющего средства (массовая доля 0,1%), несколько раз промывают горячей водой и ополаскивают водой, не содержащей механических включений;
- вскрытие флаконов или ампул, растворение лекарственного средства, контроль растворителя и препарата проводят в помещениях класса чистоты А (в ламинарном потоке стерильного воздуха).

Таблица 4 – Нормативы объемов выборок для твердых лекарственных форм парентерального применения и критерии оценки

| Группа препаратов ^{1,2} | Количество емкостей в серии | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----|
| | до 35000 включительно | | до 70000 включительно | | до 105000* включительно | | |
| | Число выборок | Кол-во образцов | Число выборок | Кол-во образцов | Число выборок | Кол-во образцов | |
| 1. Препараты, предназначенные для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке «для инъекций»: | - 1 г включительно | 1 | 8 | 2 | 16 | 3 | 24 |
| | - более 1 г (до 5 г включительно) | 1 | 5 | 2 | 10 | 3 | 15 |
| 2. Препараты, предназначенные для внутримышечного введения: | | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|----|---|----|
| - 1 г включительно | 1 | 5 | 2 | 10 | 3 | 15 |
| - более 1 г (до 5 г включительно) | 1 | 3 | 2 | 6 | 3 | 9 |
| * От каждых последующих 35000 флаконов (ампул) отбирается одна выборка | | | | | | |

Примечания

1. Для препаратов с дозировкой более 5 г число выборок, количество образцов в выборке и норма содержания механических включений должны быть указаны в фармакопейных статьях или нормативной документации.

2. Для проведения испытания в контролирующих органах отбирают удвоенное количество образцов одной выборки вне зависимости от группы, к которой отнесен препарат. При необходимости контролирующие органы могут запросить дополнительное количество образцов, превышающее вышеуказанное удвоенное количество.

Подготовка образцов

Емкости, отобранные для просмотра, освобождают от этикеток и алюминиевых колпачков; 3 раза промывают водой, не содержащей механических включений, и подсушивают в ламинарном потоке стерильного воздуха.

Вскрытие ампул производят следующим образом: на поверхность капилляра с помощью победитового ножа наносят насечку, затем к краю насечки прикасаются раскаленной докрасна молибденовой или вольфрамовой проволокой. После охлаждения капилляр осторожно снимают. Возможен любой другой способ вскрытия, исключая попадание стекла в содержимое ампул.

Для растворения используют воду или другой растворитель, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации или в инструкции по применению препарата, предварительно профильтрованный через мембрану с диаметром пор не более 1,2 мкм.

Предварительно проводят визуальный контроль растворителя. Берут 10 тщательно отмытых флаконов вместимостью 10 мл и с помощью промытого медицинского шприца или фильтрующего приспособления типа «Пистолет» в каждый флакон вливают около 5 мл соответствующего растворителя. Затем флаконы закрывают резиновыми пробками, свободными

от механических включений, и просматривают как указано выше.

Растворитель пригоден для испытания, если в 9 флаконах из 10 не обнаружено механических включений, видимых невооруженным глазом.

Введение растворителя в емкости (флаконы, ампулы и др.) проводят через горловину с помощью фильтрующего приспособления типа «Пистолет» и других или с помощью предварительно промытого шприца: допускается введение растворителя через пробку с помощью шприца с иглой № 08×40 (внешний диаметр иглы 0,8 мм, длина 40 мм), предварительно промытой внутри и снаружи водой, не содержащей механических включений.

Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения препарата (около половины объема емкости), или в объеме, указанном в фармакопейной статье или нормативной документации или в инструкции по применению. Затем емкости вновь закрывают пробками. Препарат должен быть полностью растворен при встряхивании.

Примечания

1. Легко гидролизующиеся препараты растворяют непосредственно перед контролем.

2. Для высокомолекулярных соединений (белки, полисахариды, гликопротеиды и др.) в фармакопейной статье или нормативной документации на препарат или в инструкции по применению указывают растворители, рН, время и условия растворения, а также другие факторы, влияющие на процесс растворения.

Проведение испытания и оценка результатов

Для просмотра ампулы берут за капилляры, флаконы и бутылки – за горловины, вносят их в зону контроля в положении «вниз доньшками», плавно вращают, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают на черном и белом фонах. Затем флаконы и бутылки плавным движением, без встряхивания, переводят в положение «вверх доньшками» и вторично просматривают на черном и белом фонах. Отмечают наличие любых частиц.

Первоначально просматривают образцы суммарной выборки в зависимости от числа упаковок в серии (табл. 4) и подсчитывают в каждом

образце число механических включений. При обнаружении в одной емкости свыше 5 механических включений дальнейший подсчет не производят. За результат просмотра в этом случае принимают цифру 7. Суммируют число механических включений, обнаруженных во всех образцах первой полной выборки, и делят на число выборок.

При обнаружении в препаратах первой выборки, предназначенных для *внутривенного введения*, с указанием на этикетке «для инъекций»:

- 15 механических включений и менее – серия соответствует требованиям;
- 20 механических включений и более – серию бракуют;
- от 16 до 19 механических включений – отбирают вторую выборку в том же количестве (табл. 4) и просматривают по той же методике.

При обнаружении в препаратах первой выборки, предназначенных для *внутримышечного введения*:

- 23 механических включений и менее – серия соответствует требованиям;
- 29 механических включений и более – серию бракуют;
- от 24 до 28 механических включений – отбирают вторую выборку в том же количестве (табл. 4) и просматривают по той же методике.

В случае контроля удвоенной выборки результаты первой и второй выборок суммируют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для *внутривенного введения*, с указанием на этикетке «для инъекций»:

- 34 механических включения и менее – серия соответствует требованиям;
- 35 механических включений и более – серию бракуют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для *внутримышечного введения*:

- 52 механических включения и менее – серия соответствует

требованиям;

– 53 механических включений и более – серию бракуют.

При обнаружении в выборке хотя бы одной частицы стекла отбирают дополнительную выборку в том же количестве.

Серию считают годной, если ни в одной из емкостей дополнительной выборки не обнаружено ни одной частицы стекла.

2. Испытание глазных лекарственных форм

Испытание предназначено для визуальной оценки на наличие видимых механических включений глазных лекарственных форм в виде капель глазных, примочек глазных, инъекционных глазных лекарственных форм, твердых глазных лекарственных форм для приготовления капель глазных, пленок глазных.

При получении указанных глазных лекарственных форм осуществляют двукратный контроль на механические включения:

- первичный;
- вторичный – выборочный контроль для готовой продукции.

Первичному контролю подлежат все препараты, прошедшие стадию стерилизации или полученные только в асептических условиях, перед их маркировкой и упаковкой.

Вторичный выборочный контроль осуществляется для готовой продукции. Для этого из серии отбирают 1% единиц продукции, но не менее 50 емкостей с растворами глазных лекарственных форм.

В случае упаковки жидких глазных лекарственных форм в емкости из непрозрачных материалов, твердых глазных лекарственных форм в емкости из стекла или прозрачных полимерных материалов, а также твердых глазных лекарственных форм в емкости из непрозрачных материалов количество емкостей, подлежащих испытанию, регламентируется предприятием-изготовителем.

Емкости с жидкими глазными лекарственными формами, в которых обнаружены видимые механические включения, считаются забракованными.

Проведение испытания и оценка результатов

Жидкие глазные лекарственные формы

Испытание проводят в помещениях класса Д.

Для просмотра берут не более 5 емкостей из стекла за горловину и не более 7 – 8 емкостей из прозрачных полимерных материалов за колпачки, вносят в зону контроля «вверх доньшками» и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят емкости в положение «вниз доньшками» и вторично просматривают на черном и белом фонах.

Время просмотра одной емкости из стекла – 3 – 5 с, группы емкостей – 8 – 10 с, а группы емкостей из прозрачных полимерных материалов – не менее 15 с.

В случае использования упаковки из непрозрачных материалов определение проводят методом разрушающего контроля, осуществляя подготовку образцов в помещениях класса чистоты В.

От каждой серии препарата отбирают среднюю пробу в количестве 10 емкостей. Отобранные образцы перед вскрытием 3 раза промывают водой, не содержащей механических включений. Промытые образцы высушивают в ламинарном потоке воздуха. Вскрывают емкости в помещениях класса чистоты А, переносят содержимое каждой емкости в отдельный стеклянный флакон, не содержащий механических включений, и закрывают резиновой пробкой, свободной от механических включений. Далее контроль на механические включения проводят невооруженным глазом на черном и белом фонах.

Твердые глазные лекарственные формы для приготовления капель глазных в емкостях из стекла или прозрачных полимерных материалов – испытание проводят в соответствии с требованиями, описанными в разделе 1.2; отбирая среднюю пробу в количестве 10 емкостей.

Твердые глазные лекарственные формы для приготовления капель глазных в емкостях из непрозрачных материалов – испытание проводят в

соответствии с требованиями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

Пленки глазные – испытание проводят в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

При просмотре фиксируют количество ворсинок в каждой единице испытуемой продукции.

В случае обнаружения в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок проводят повторный контроль на удвоенном количестве емкостей. В случае обнаружения хотя бы в одной единице продукции частичек стекла – серия бракуется.

При обнаружении в удвоенном количестве емкостей в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок серия полностью бракуется.

Качество продукции определяется по коэффициенту дефектности, который рассчитывается как среднеарифметическое число ворсинок из взятых на вторичный просмотр единиц продукции.

Серия считается годной для препаратов:

- во флаконах, если коэффициент дефектности не превышает 1,5;
- в тубик-капельницах, если во взятом на просмотр количестве тубик-капельниц не более 4% единиц продукции, содержащих механические включения (при этом в каждом тубике-капельнице не должно быть более 5 ворсинок).

Глазные лекарственные формы с опалесценцией не бракуются в случае, если опалесценция допускается фармакопейной статьей или действующей нормативной документацией.

Испытания лекарственных форм для парентерального введения и капель глазных при изготовлении в аптеке

В аптеке осуществляют первичный контроль на механические включения всех изготовленных емкостей с растворами парентерального введения и каплями глазными в соответствии с методиками, приведенными

ранее. Лекарственные средства подвергаются контролю дважды: до стерилизации (после приготовления и укупорки) и после стерилизации – до маркировки. При этом в каждой емкости механические включения должны отсутствовать.