

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения

ОФС.1.4.2.0006.15

Вводится впервые

Испытание на наличие невидимых механических включений предназначено для твердых и жидких лекарственных форм для парентерального применения.

Механические включения в лекарственных формах для парентерального применения – это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах препаратов.

Для определения частиц, невидимых невооруженным глазом (размером менее 100 мкм), используют три метода.

Метод 1 – счетно-фотометрический метод.

Метод 2 – метод электрочувствительных зон (метод Култера).

Метод 3 – метод микроскопии.

При испытании лекарственных форм для парентерального применения на присутствие частиц, которые не видны невооруженным глазом, предпочтительнее применять методы 1 или 2. Однако в некоторых случаях для получения обоснованного заключения необходимо использовать и метод 3.

Метод 1 не пригоден для исследования мутных лекарственных форм (например, эмульсий, коллоидных и липосомальных препаратов) или лекарственных форм, образующих воздушные или газовые пузыри при прохождении через измерительную ячейку. В таком случае испытание проводят по методу 3. При исследовании мутных лекарственных форм (например, эмульсий)

возможно применение метода 2 после проведения количественного разбавления препарата соответствующим растворителем, что должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Если вязкость испытуемого препарата достаточно высока, это служит препятствием для его испытания любым из методов. Для понижения вязкости проводят количественное разбавление соответствующим растворителем, свободным от механических частиц, что должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Результат, полученный для отдельной единицы или группы единиц препарата, не может быть достоверно экстраполирован на другие единицы, которые не прошли испытания. Поэтому для получения правильных выводов об уровне загрязнения механическими включениями большой партии препарата необходимо соблюдать правила отбора проб в соответствии с ОФС «Отбор проб».

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

Испытание следует проводить в условиях, ограничивающих загрязнение механическими включениями, – предпочтительно в шкафу с ламинарным потоком. Стеклянную посуду и оборудование для фильтрования, за исключением мембранных фильтров, осторожно промывают теплым раствором deterгента и ополаскивают большим объемом воды для удаления следов поверхностно-активного вещества. Непосредственно перед использованием повторяют промывание снаружи и внутри водой, свободной от частиц.

Следует избегать попадания воздушных пузырей в исследуемый препарат, особенно в тех случаях, когда пробы препарата отбирают в емкость, в которой проводится испытание.

Испытание растворов для парентерального применения в упаковках объемом 25 мл и более проводят на единичных упаковках. Для упаковок, содержащих менее 25 мл, содержимое 10 или большего числа упаковок объединяют в чистой емкости для получения объема не менее 25 мл. Испытуемый раствор может быть приготовлен также путем смешивания содержимого

соответствующего числа упаковок с последующим разбавлением до 25 мл водой, свободной от частиц, или свободным от частиц растворителем, если невозможно использовать воду, свободную от частиц, что должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения растворяют в воде, свободной от частиц, или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если невозможно использовать воду, что должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Число испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимого результата. Испытания образцов объемом 25 мл и более можно проводить на серии менее 10 шт. в соответствии с правилами отбора проб согласно ОФС «Отбор проб».

1. Счетно-фотометрический метод

Прибор. Испытание проводят на приборах, основанных на принципе светоблокировки и позволяющих определять размер частиц и число частиц соответствующего размера. Прибор калибруют с помощью дисперсии сферических частиц (стандартный образец), имеющих известный размер от 10 до 25 мкм. Стандартный образец диспергируют в воде, свободной от частиц. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать агрегации частиц в процессе диспергирования.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды и используемой воды) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 5 пробах воды, свободной от частиц, по 5 мл каждая, по описанной ниже методике. Если в 25 мл для объединенных 5 проб число частиц размером 10 мкм и более превысит 25, то условия не пригодны для проведения испытания.

Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда и вода не станут пригод-

ными для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его 20 раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и элементы укупорки. Очищают наружные поверхности вскрываемой упаковки струей воды, свободной от частиц, и удаляют пробку, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными выше, в зависимости от объема содержимого контейнера. Для удаления пузырьков воздуха приготовленный раствор оставляют стоять в течение 2 мин или обрабатывают ультразвуком.

В объединенной пробе объемом не менее 25 мл определяют число частиц размером, равным или превышающим 10 и 25 мкм. Проводят 4 измерения. При этом не принимают в расчет результаты определения для первой пробы и рассчитывают среднее число частиц в испытуемом образце.

Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одной упаковке среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 600.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 25, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 3.

Если среднее число частиц превышает указанные значения, то проводят испытание препарата методом микроскопии.

2. Метод электрочувствительных зон (метод Култера)

Прибор. Определение проводят с использованием счетчика Култера, в котором трубка с апертурой (калиброванным отверстием диаметром 100 мкм) в стенке и двумя электродами погружена в стакан, содержащий частицы, взвешенные в электролите низкой концентрации. Метод основан на регистрации электрических импульсов, возникающих при прохождении частицы через апертуру. Величина импульса пропорциональна размеру части-

цы.

На результаты, полученные на приборе, не влияют цвет частиц, показатель преломления частицы или жидкости, а также форма частиц.

Прибор калибруют с помощью дисперсии латексных частиц (стандартный образец), имеющих известный размер от 10 до 25 мкм. Стандартный образец диспергируют в растворе натрия хлорида 0,9 %, свободном от частиц.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды и используемого раствора натрия хлорида 0,9 %) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 3 пробах раствора натрия хлорида 0,9 % по 20 мл каждая. Если в 60 мл для объединенных 3 проб число частиц размером 10 мкм превысит 60, то условия не пригодны для проведения испытания.

Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда и раствор натрия хлорида 0,9 % не станут пригодны для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его не менее 20 раз. Очищают наружные поверхности вскрываемой упаковки струей воды, свободной от частиц, вскрывают его, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными в разделе «Условия проведения испытания».

В качестве свободного от частиц растворителя, как правило, используют коммерческий или приготовленный в лаборатории раствор натрия хлорида 0,9%.

Для удаления пузырьков воздуха приготовленный раствор оставляют стоять в течение 2 мин или обрабатывают ультразвуком.

В объединенной пробе объемом не менее 20 мл определяют число частиц размером, равным или превышающим 10 и 25 мкм.

Принимают в расчет результаты 3 измерений и рассчитывают среднее число частиц в испытуемом образце.

Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одной упаковке среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 600.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 25, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 3.

Если среднее число частиц превышает указанные значения, то проводят испытание препарата методом микроскопии.

3. Метод микроскопии

Оборудование: бинокулярный микроскоп и фильтровальная установка.

Микроскоп оборудован окуляр-микрометром и двумя осветителями. Микроскоп настроен на 100-кратное увеличение.

Поле зрения окуляр-микрометра представляет собой окружность, разделенную по диаметру, и состоит из большого круга, разделенного перекрестиями на квадранты, прозрачные и черные стандартные окружности диаметром 10 и 25 мкм при стократном увеличении, и линейной шкалы с ценой деления 10 мкм. Шкала калибруется по аттестованному объект-микрометру. Относительная ошибка линейной шкалы допускается в пределах $\pm 2\%$.

Один из осветителей – яркий эпископический осветитель, встроенный в микроскоп, другой – внешний, фокусируемый осветитель, позволяющий обеспечить отраженное боковое освещение под углом 10-20°.

Фильтровальная установка предназначена для удерживания механических включений и состоит из держателя фильтра, изготовленного из стекла или другого подходящего материала, источника вакуума и мембранного фильтра с размером пор 1,0 мкм или менее.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды, фильтровального оборудования и используе-

мой воды) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 50 мл воды, свободной от частиц, по описанной ниже методике. Если в 50 мл воды число частиц размером 10 мкм и более превышает 20 или число частиц размером 25 мкм и более превышает 5, то условия не пригодны для проведения испытания.

Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда, фильтровальное оборудование и вода не станут пригодными для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его 20 раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и элементы укупорки. Очищают наружные поверхности вскрываемого контейнера струей воды, свободной от частиц, и удаляют пробку, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными выше, в зависимости от объема содержимого контейнера.

Внутреннюю сторону держателя фильтра с укрепленным мембранным фильтром смачивают несколькими миллилитрами воды, свободной от частиц. Переносят в воронку для фильтрования весь объем раствора или объем одного контейнера и подключают вакуум. При необходимости раствор прибавляют порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объем. После последнего прибавления раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра водой, свободной от частиц. Вакуум оставляют включенным до тех пор, пока поверхность фильтра не освободится от жидкости. Помещают фильтр на предметное стекло в чашку Петри и сушат на воздухе со слегка приоткрытой крышкой. По окончании сушки предметное стекло с фильтром помещают на столик микроскопа и просматривают всю поверхность фильтра в отраженном свете. Определяют число частиц размером 10 мкм и более, и число частиц размером 25 мкм и более. Допускается просмотр части фильтра с последующей экстраполяцией полученного результата на всю площадь фильтра. Рассчитывают среднее число частиц в испытуемом препарате.

При подсчете частиц микроскопическим методом не следует определять размеры или число аморфных или других образований неопределенной морфологии типа пятен или пленок. В этом случае следует использовать метод 1 или 2.

Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одной упаковке среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 300.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 12, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 2.

Метод микроскопии является арбитражным.