РД 42-501-98

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУКОВОДЯЩИЙ ДОКУМЕНТ

ИНСТРУКЦИЯ
по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств

Издание официальное

Москва, 1998

gost.e-ecolog.ru

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

УПРАВЛЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО
КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

101431, ГСП-4, Москва, К-51
Рахмановский пер., д. 3
Телеграфный адрес: Москва, К-51, Росмедздрав
Телетайп: 112078, Радий
тел. 973-13-94
973-18-67

27.07.98 № 27-4/1587

Руководителям предприятий

Руководителям территориальных контрольно-аналитических лабораторий (центров контроля качества лекарств)

Управление государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники сообщает, что с 01.11.98 года вводится в действие Руководящий документ РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств», утвержденный Минздравом России 07.07.1998 года. Данный РД вводится взамен И 42-3-85 «Временной инструкции по контролю инъекционных растворов на механические включения» и РДИ 42-1-89 «Инструкции по контролю на механические включения сухих лекарственных средств для инъекций, применяемых в виде растворов».

Контроль качества лекарственных средств, выпускаемых с 1.11.98, следует осуществлять в соответствии с указанным РД.

Приложение: РД на 19 листах

Начальник Управления Р.У.Хабриев

ПОСТУПИЛО
ВХ. № 300
«19.08» 1998 г.

1. Общие положения

1.1. Настоящая инструкция устанавливает порядок контроля на механические включения всех видов инъекционных лекарственных средств: инфузионных и инъекционных растворов, препаратов крови, кровезаменителей, консервантов крови и применяемых в виде растворов сухих лекарственных средств. Контролю подлежат инъекционные лекарственные средства, выпускаемые в ампулах, флаконах, бутылках, шприц-тюбиках и других емкостях из стекла или прозрачных полимерных материалов.

1.2. Настоящая инструкция обязательна для всех предприятий и организаций, выпускающих и контролирующих вышеперечисленные препараты, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности.

1.3. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы (кроме пузырьков газа), случайно присутствующие в лекарственных средствах.

1.4. Выборка - это число ампул, флаконов, бутылок и других емкостей, которые необходимо отобрать для контроля от каждой серии готовой продукции.

1.5. При контроле на механические включения учитывается объем инъекционного лекарственного средства. Препараты малого объема - 100 мл и менее, большого объема - более 100 мл независимо от того, являются ли они растворами или получены при растворении сухих лекарственных средств.

1.6. Контроль на механические включения должен проводиться в условиях, исключающих возможность попадания посторонних частиц в контролируемые образцы.

1.7. Контроль и подсчет количества частиц может проводиться тремя методами:

а) визуальным,

б) счетно-фотометрическим,

в) микроскопическим.

2. Визуальный метод контроля.

2.1. Условия проведения контроля

2.1.1. Помещение для визуального контроля инъекционных препаратов на механические включения защищают от прямого попадания солнечного света.

2.1.2. Рабочее место контролера оснащают столом по ГОСТ 12.2.032-78 и источником освещения.

2.1.3. Визуальный контроль инъекционных препаратов на механические включения проводится контролером невооруженным глазом на черном и белом фонах. Зона контроля при просмотре освещается электрической лампой накаливания или лампой дневного света соответствующей мощности в зависимости от степени окраски растворов (таблица 1). Освещенность зоны контроля должна составлять не менее 2000 лк.

Таблица 1

Мощность источника света при визуальном контроле

Окраска растворов	Мощность источника света	
	Электрическая лампа накаливания, Вт	Лампа дневного света, Вт
Бесцветные	60	20
Окрашенные	100	30

Примечания.

1. В группу "Окрашенные" включены бесцветные растворы в сосудах из светозащитного стекла и окрашенные растворы в сосудах из бесцветного стекла, а также растворы в сосудах из прозрачных полимерных материалов.

2. При просмотре на установках типа KVLC 3 допускается использование лампы накаливания мощностью 40 Вт.

2.1.4. При контроле жидких инъекционных препаратов допускается механизированная подача ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов в зону контроля последующей их транспортировкой на дальнейшие стадии операции, а также использование различных типов специальных установок для просмотра, обеспечивающих качество контроля согласно данной инструкции.

2.1.5. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов контролёр должен иметь зрение единицу. При необходимости коррекция зрения производится очками. Состояние зрения контролера проверяется врачом окулистом не реже одного раза в 6 мес, о чём делают отметку в медицинской карточке (книжке).

Для снятия усталости глаз при просмотре через каждые 1,5 ч работы устанавливают 10-минутный перерыв.

2.1.6. Расстояние от глаз контролёра до объекта контроля должно быть в пределах 25-30 см. Угол между оптической осью просмотра и направлением лучей света соответствует примерно 90°.

Глаза контролера должны быть ограждены от попадания света непосредственно от источника освещения, линия зрения должна быть направлена несколько книзу при вертикальном положении головы.

2.1.7. Условия проведения визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций:

подготовку образцов проводят в помещениях класса чистоты В (ОСТ 42-510-98);

вскрытие флаконов или ампул, растворение препарата, контроль растворителя и препарата проводят на рабочем месте, соответствующем классу чистоты А (в ламинарном потоке стерильного воздуха);

контролер должен работать в стерильном халате и шапочке из безворсовой ткани, например арт. 82138, и резиновых перчатках, обработанных раствором силиконовой эмульсии КЭ-10-16 (массовая доля 0,1 %)или др.

оборудование, химическую посуду и принадлежности для работы обрабатывают раствором моющего средства типа "Прогресс" (массовая доля 0,1 %), несколько раз промывают горячей водой и ополаскивают водой очищенной, не содержащей механических включений.

2.2. Отбор проб.

Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от его агрегатного состояния (раствор или сухое вещество), объема (малый или большой), объема серии, а также от метода контроля (разрушающий или неразрушающий).

2.2.1. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающий контроль), а также сухих лекарственных средств для инъекций (разрушающий контроль) производят объем выборок продукции и оценку результатов контроля с помощью усиленного двухступенчатого контроля в соответствии с ГОСТ 18242-72 (переиздание 1983 г.).

2.2.2. *Растворы малого объема (неразрушающий контроль).*

2.2.2.1. От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа - 1 и 2 ступень в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

Нормативы объёмов выборок для контроля растворов малого объема на механические включения и параметры их оценки

Объём серии, шт.	Ступень визуального контроля	Объём выборки для визуальн. контр., шт.	Количество ёмкостей с растворами малого объема, имеющими включения, шт.	
			приемочное	браковочное
1	2	3	4	5
1201-3200	первая	80	2	5
	суммарно (по 2 ступеням)	160	6	7
3201-10000	-"-	200	6	10
		400	15	16
свыше 10000	-"-	315	9	14
		630	23	24

2.2.3. *Растворы большого объёма (неразрушающий контроль).*

2.2.3.1. От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа - 1 и 2 ступень в соответствии с таблицей 3.

2.2.3.2. На станциях переливания крови для просмотра инъекционных препаратов Отдел контроля качества (ОКК) производит выборку 10 % ёмкостей от серии, но не менее 10 бутылок. При обнаружении хотя бы одной бутылки с механическими включениями, всю серию возвращают для повторного первичного контроля.

Таблица 3

Нормативы объёмов выборок для контроля растворов большого объема на механические включения и параметры их оценки

Объём серии, шт.	Ступень визуального контроля	Объём выборки для визуальн. контр., шт.	Количество ёмкостей с растворами большого объема, имеющими включения, шт.	
			приемочное	браковочное
1	2	3	4	5
151-280	первая суммарно (по 2 ступеням)	20 40	0 1	2 2
281-500	-"-	32 64	0 1	2 2
501-1200	-"-	50 100	0 2	2 3
1201-3200	-"-	80 160	0 3	3 4
свыше 3200	-"-	125 250	1 5	4 6

2.2.4. *Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов (разрушающий контроль).*

2.2.4.1. От каждой серии произвольно отбирают первую полную выборку в соответствии с таблицей 4.

Таблица 4

Нормативы объема выборок для контроля на механические включения сухих лекарственных средств и параметры их оценки

Группа препаратов	Количество флаконов (ампул) 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	2	3	4	5	6	7
1. Препараты, предназначенные для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке "для инъекций": - 1 г включительно - более 1 г (до 5 г включительно)	1 1	8 5	2 2	16 10	3 3	24 15
2. Препараты, предназначенные для внутримышечного введения: - 1 г включительно - более 1 г (до 5 г включительно)	1 1	5 3	2 2	10 6	3 3	15 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 норму содержания механических включений указывают в частных фармакопейных статьях.

2. Для проведения контроля в ГНИИСКЛС, контрольно-аналитических лабораториях, Центрах контроля качества лекарственных средств и аптечных складах Министерства здравоохранения Российской Федерации и других ведомств отбирают удвоенное количество образцов одной выборки вне зависимости от группы, к которой отнесен препарат (см. таблицу 4). При необходимости ГНИИСКЛС может запросить дополнительное количество образцов, превышающее вышеуказанное удвоенное количество.

2.2.5. *Арбитражный контроль.*

На арбитражный контроль направляют образцы препарата в количестве, равном суммарному объёму выборки (для двух ступеней контроля) с соответствующим протоколом анализа. При необходимости государственная контролирующая организация может запросить дополнительное количество образцов.

2.3. Подготовка образцов.

2.3.1. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов большого и малого объёмов, не требующих вскрытия и растворения, поверхность ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других ёмкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

2.3.2. Для визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций отобранные образцы перед вскрытием 3 раза промывают водой очищенной, не содержащей механических включений. При этом с флаконов предварительно удаляют этикетки и алюминиевые колпачки. Промытые образцы подсушивают в ламинарном потоке стерильного воздуха.

2.3.3. Для растворения препарата используют воду очищенную или другой растворитель, указанный в частной ФС или в инструкции по применению препарата, предварительно профильтрованный через мембрану с диаметром пор не более 1,2 мкм.

2.3.4. Визуальный контроль растворителя осуществляют по следующей методике: 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 растворителя. Затем флаконы закрывают резиновыми пробками, свободными от механических включений, и просматривают, как указано в п. 2.4.3. Растворитель пригоден для испытания, если в 9 флаконах из 10 не обнаружено механических включений, видимых невооруженным глазом.

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

2.3.6. Введение растворителя во флаконы (ампулы) проводят через горловину с помощью фильтрующего приспособления типа "Пистолет" или с помощью предварительно промытого шприца; допускается введения растворителя через пробку с помощью шприца с иглой N 0840, предварительно промытой внутри и снаружи водой очищенной, не содержащей механических включений.

2.3.7. Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения препарата (около половины объёма флакона или ампулы), или в объёме, указанном в частной ФС или в инструкции по применению. Затем флаконы 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 частной ФС или в инструкции по применению на препарат указывают растворители, pH, время и условия растворения, а также другие факторы, влияющие на процесс растворения.

2.4. Проведение анализа и учет результатов.

2.4.1. *Растворы малого объема.*

2.4.1.1. Для просмотра растворов малого объема время контроля и количество одновременно взятых ёмкостей соответствуют данным таблицы 5.

Таблица 5

Нормативы объемов выборок, времени и скорости контроля

Количество ёмкостей, одновременно взятых для контроля						Время контроля одновременно взятых ёмкостей, с			Скорость контроля, шт./ч		
Ампулы		Флаконы, бутылки		Шприц-тюбики		ампул	флаконов, бутылок	шприц-тюбиков	ампул	флаконов, бутылок	шприц-тюбиков
вместим., мл	шт., целобол.	вместим., мл	шт.	вместим., мл	шт.						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
М А Л О Г О О Б Ъ Е М А											
1,0	15	5,0	5-6	1,0	7-8	15	8-10	15	до 2000	до 1700	до 870
2,0-3,0	13	30,0-50,0	2			15	8		до 1750	до 600	
5,0	10	50,0-100,0	2			15	10		до 1600	до 400	
10,0	9					15	до 20		до 1400	до 300	
20,0-30,0	8					15			до 1250		
Б О Л Ь Ш О Г О О Б Ъ Е М А											
		свыше 100,0	1-2				до 20			до 300	

Примечания.

1. Количество ампул, одновременно взятых для контроля, должно быть не более указанного в таблице, но обычно не менее 50 %.

2. В случае необходимости (например, обучение учеников) количество ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков, одновременно взятых в руки, уменьшают в 2-3 раза.

3. Время контроля определяется периодом, в течение которого контролеры только просматривают инъекционные препараты в емкостях. Сюда не включается время вспомогательных операций, когда

контролер берет емкости, вносит их в зону контроля, укладывает в тару. Время контроля составляет 40-60 % от общего времени, затраченного на просмотр с учетом вспомогательных операций. При механизированной подаче емкостей в зону контроля 70 % время контроля инъекционных препаратов в сосудах из светозащитного стекла и прозрачных полимерных материалов, окрашенных растворов и вязких растворов увеличивается на 20 %, соответственно уменьшается и скорость контроля.

4. В графу "Скорость контроля" включены емкости как с чистыми инъекционными препаратами, так и содержащими механические включения, и учтено время на вспомогательные операции. Скорость контроля при механизированной подаче инъекционных препаратов в зону контроля увеличивают на 20-50 %.

2.4.2. *Растворы большого объема*

2.4.2.1. Для просмотра растворов большого объема время контроля и количество одновременно взятых бутылок соответствуют данным таблицы 5.

2.4.3. Для просмотра инъекционных препаратов берут в руки ампулы за капилляры, флаконы и бутылки за горловину, шприц-тюбики - за колпачки. вносят их в зону контроля в положении "вверх донышками" и просматривают на чёрном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение "вниз донышками" и вторично просматривают на чёрном и белом фонах. Для препаратов, требующих вскрытия и растворения, контроль в положении "вверх донышками" можно исключить.

2.4.4. Емкости с инъекционными препаратами, в которых обнаружены видимые механические включения, считают забракованными и укладывают в отдельную тару с отметкой "Брак"

2.4.5. Если на первой ступени контроля количество емкостей с инъекционными препаратами, содержащими механические включения (таблицы 2 и 3), равно или превышает указанное в графе 3, то всю серию продукции 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 единиц анализируемой продукции - графа 2.

2.4.6. Заключение о качестве анализируемой серии инъекционного

препарата после второй ступени 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 таблиц 2 и 3.

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

2.4.8. В случае брака:
- ОКК возвращает всю продукцию в цех (на участок);
- государственные контролирующие органы, лаборатории аптечных складов, контрольно-аналитические лаборатории, Центры контроля качества лекарственных средств или лаборатории других ведомств, и лаборатории аптечных складов составляют акт и сообщают одновременно в установленном порядке предприятию-изготовителю и Управлению государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.4.9. *Порядок проведения контроля на предприятиях.*

2.4.9.1. На предприятиях осуществляется трехкратный контроль чистоты инъекционных препаратов.

Первичный - внутрицеховой сплошной, вторичный - внутрицеховой выборочный и третий - выборочный контроль, осуществляемый контролером ОКК.

2.4.9.2. Первичному контролю подлежат 100 % ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других полимерных упаковок с инъекционными препаратами, прошедшими стадию стерилизации или приготовленными в асептических условиях, перед маркировкой и упаковкой.

Первичный и вторичный контроль осуществляют просмотрщики цеха, участка. Просмотрщики должны иметь свои номера. Номер просмотрщика вкладывают в упаковку продукции или штампуют на колпачке флакона.

2.4.9.3. Для проведения вторичного контроля от каждой партии, прошедшей первичный контроль, отбирают среднюю пробу - 5 % от партии до 2000 ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и 250 штук от всех других партий. При обнаружении более 2 % ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков с механическими включениями всю партию, от которой

отобрана средняя проба, возвращают для повторного первичного контроля.

Примечание. Требования вторичного выборочного контроля не распространяются на учреждения службы крови (станции переливания крови).

2.4.9.4. Третий выборочный контроль осуществляется контролерами ОКК. Для контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии изготовленной продукции перед маркировкой и упаковкой. Нормативы объемов выборок для контроля растворов на механические включения и параметры их оценки должны соответствовать для малых объемов данным таблицы 2 и для больших объемов данным таблице 3.

Примечание. Для отдельных производств Управлением государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации может быть установлен иной порядок внутризаводского контроля инъекционных лекарственных средств на содержание механических включений.

2.4.10. *Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов*

2.4.10.1. При визуальном методе контроля просматривают образцы суммарной выборки (в зависимости от числа флаконов (ампул) в серии, в соответствии с таблицей 4) и подсчитывают в каждом образце число механических включений. При обнаружении в одном флаконе (ампуле) 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.

2.4.10.2. При обнаружении в препаратах, предназначенных для *внутривенного введения*, и с указанием на этикетке "для инъекций":

- 15 механических включений и менее - серию принимают с первой выборки;

- 20 механических включений и более - серию бракуют с первой выборки;

- от 16 до 19 механических включений - отбирают вторую выборку в том же количестве (п.2.2.4.1.) и просматривают по той же методике.

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

- 23 механических включений и менее - серию принимают с первой выборки;

- 29 механических включений и более - серию бракуют с первой выборки;

- от 24 до 28 механических включений - отбирают вторую выборку в том же количестве (п.2.2.4.1.) 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*, и с указанием на этикетке "для инъекций":

- 34 механических включения и менее - серию принимают;
- 35 механических включений и более - серию бракуют;

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

- 52 механических включений и менее - серию принимают;
- 53 механических включений и более - серию бракуют.

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

Серию считают годной, если ни в одном из флаконов (ампул) дополнительной выборки не обнаружено ни одной частицы стекла.

3. Счетно-фотометрический метод контроля.

3.1. Условия проведения контроля.

3.1.1. Анализ осуществляют на приборах, основанных на принципе светоблокировки и позволяющих автоматически определять размер частиц и число частиц соответствующего размера. Например, анализаторы механических примесей фотометрически-счетные ФС-151, ФС-151.1 или АОЗ-101.

3.1.2. Контроль инструментальным методом проводят в условиях, соответствующих п.2.1.7.

3.2. Отбор проб.

3.2.1. *Растворы малого объема.*

3.2.1.1. От каждой серии произвольно отбирают первую выборку в количестве 8 флаконов (ампул).

3.2.2. *Растворы большого объема.*

3.2.2.1. От каждой серии произвольно отбирают первую выборку в количестве 3 флаконов, если объем раствора менее 500 мл, или 2 флаконов, если объем раствора 500 мл и более.

3.2.3. *Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов.*

3.2.3.1 Отбор проб проводят в соответствии с п.2.2.4.1.

3.3. Проведение анализа и учет результатов.

3.3.1. Настройку чувствительности анализатора проводят каждый раз при включении, при переходе от одной анализируемой жидкости к другой и через каждые 4 часа непрерывной работы прибора. Перед началом анализа препаратов проводят "холостой" опыт для контроля чистоты воздуха рабочей зоны, используемой химической посуды и растворителя. Отмеривают цилиндром 50 мл растворителя (п.2.3.3) и переливают в стакан анализатора. Анализируют четыре пробы объемом 10 мл каждая, результат первой пробы отбрасывают. Условия проведения анализа считают удовлетворительными, если в каждой из трех проб содержится не более 2 частиц размером 25 мкм и более. В противном случае контролируют чистоту воздуха с помощью прибора - анализатора запыленности воздуха типа АЗ и повторяют стадии подготовки посуды и растворителя (п.п.2.1.7, 2.3.3, 2.3.4) до получения соответствующих результатов.

3.3.2. *Растворы малого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводятся в объеме 100 мл и менее.*

3.3.2.1. Образцы или равные аликвотные части для получения общего объема около 50 мл одной выборки в соответствии с п.п. 2.3.2, 2.3.3, 2.3.6 и 2:3.7 после осторожного взбалтывания переносят в мерный цилиндр и доводят общий объем исследуемого раствора растворителем (п. 2.3.3.) до 50 мл. В случае необходимости растворы из ампул извлекают с помощью шприца, предварительно подготовленного по п. 2.1.7. После определения общего объема раствор из цилиндра переносят

в стакан анализатора. Устанавливают на блоке дозатора прибора объем анализируемых проб (10 мл), включают мешалку и через 2-3 мин (после удаления пузырьков воздуха) анализируют последовательно 4-5 проб.

3.3.2.2. Обработку результатов осуществляют следующим образом: результаты первой пробы не учитывают; для каждой следующей пробы фиксируют результат подсчета общего количества частиц размером 5 мкм и более, а также частиц размером 25 мкм и более. Затем рассчитывают среднее арифметическое из результатов всех проб по обоим нормируемым размерным диапазонам частиц.

Количество частиц, приходящееся в среднем на одну ампулу (флакон) препарата, одного из нормируемых размеров (С емк.), рассчитывают по формуле:

$$C_{емк.} = \frac{C_{ср.пробы} \times V_{р\text{-}ра}}{V_{пробы} \times N_{емк.}}, \text{ где}$$

$C_{ср.пробы}$ - среднее арифметическое количество частиц одного из нормируемых размеров, содержащихся в одной пробе;

$V_{р\text{-}ра}$ - общий объем анализируемого раствора в миллилитрах;

$V_{пробы}$ - объем одной контролируемой пробы в миллилитрах;

$N_{емк.}$ - число ампул (флаконов), взятых для анализа.

3.3.2.3. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одной емкости количество частиц размером 5 мкм и более не должно превышать 6000, в том числе размером 25 мкм и более - 600 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

3.3.3. *Растворы большого объема, включая сухие лекарственные средства, которые после растворения вводят в объеме более 100 мл.*

3.3.3.1. Из отдельно взятого образца около 100 мл тщательно перемешанного раствора переносят в стакан анализатора. Раствору дают отстояться в течение 2-3 мин для удаления пузырьков воздуха. Устанавливают на блоке дозатора прибора объем анализируемых проб (10 или 25 мл), включают мешалку и через 1-2 мин анализируют последовательно 4-5 проб.

Аналогично поступают с остальными образцами данной серии.

3.3.3.2. Обработку результатов выполняют следующим образом: ре-

зультаты первой пробы не учитывают. Для каждой следующей пробы фиксируют результат подсчета общего количества частиц размером 5 мкм и более, а также частиц размером 25 мкм и более. Затем рассчитывают среднее арифметическое из результатов всех проб по обоим нормируемым размерным диапазонам частиц.

Количество частиц в 1 мл исследуемого препарата каждого из нормируемых размеров (N) рассчитывают по формуле:

$$N = \frac{N\ \text{ср. пробы}}{V\ \text{пробы}}, \text{ где:}$$

N ср. пробы - среднее арифметическое количество частиц одного из нормируемых размеров, приходящееся на одну пробу;

V пробы - объем пробы в миллилитрах.

3.3.3.3. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одном миллилитре анализируемого препарата количество частиц размером 5 мкм и более не должно превышать 100, в том числе размером 25 мкм и более - 4 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

4. Микроскопический метод контроля.

4.1. Условия проведения контроля.

4.1.1. Контроль микроскопическим методом проводят в условиях, которые должны соответствовать п. 2.1.7.

4.1.2. Необходимые принадлежности:

- фильтрационная установка, например фирмы "Millipore", диаметром 25 мм со стеклянной воронкой;
- мембранные фильтры (мембраны), желательно с нанесенной на поверхности сеткой, например типа "HAWG" (размер пор 0,45 мкм) фирмы "Millipore";
- пипетки;
- пинцеты;

- предметные стекла;
- чашки Петри;
- бинокулярный микроскоп типа МБС-1 (с общим увеличением в 100 раз).

4.1.3. Микроскоп подготавливают к работе в соответствии с требованиями, изложенными в "Описании микроскопа бинокулярного типа МБС-1". *С помощью объектмикрометра определяют цену деления окулярмикрометра.*

4.1.4. Подготовку растворителя осуществляют в соответствии с п.п. 2.3.3. и 2.3.4.

4.2. Отбор проб.

Отбор проб осуществляют в соответствии с п. 3.2.

4.3. Проведение анализа и учет результатов.

4.3.1. *Подготовка фильтрационной установки и проведение "холостого" опыта.*

4.3.1.1. Воронку фильтрационной установки и предметные стекла моют теплой водой с моющим средством типа "Прогресс", затем последовательно ополаскивают несколько раз теплой проточной водой, водой очищенной и водой очищенной, свободной от механических включений (п.п. 2.3.3 и 2.3.4).

На поверхность предметных стекол пипеткой наносят тонким слоем силиконовую эмульсию, например КЭ-10-16, для последующего надежного фиксирования мембран.

4.3.1.2. Мембрану перед использованием промывают струей воды очищенной, не содержащей механических включений, с обеих сторон сверху вниз, держа её пинцетом в вертикальном положении.

Затем мембрану помещают в фильтродержатель и аккуратно устанавливают воронку, не касаясь ею поверхности мембраны.

4.3.1.3. Перед началом работы проводят "холостой" опыт для контроля качества подготовки мембраны, воронки и воды очищенной. Для этого в воронку фильтродержателя наливают около 30 мл воды, очищенной, свободной от механических включений. Отфильтровывают воду под вакуумом. Затем отключают вакуум, осторожно снимают воронку, аккуратно пинцетом снимают мембрану и помещают её на предметное стекло.

которое оставляют в чашке Петри для подсушки мембраны.

4.3.1.4. Предметное стекло с мембраной помещают на предметный столик микроскопа, устанавливают необходимое увеличение.

Осветитель располагают сбоку таким образом, чтобы луч света падал на поверхность мембраны под углом 10-20°. Производят регулировку подсвета и фокусировку мембраны, чтобы получить максимальную четкость изображения механических включений.

4.3.1.5. Подсчет частиц и определение их размеров проводят по всей поверхности мембраны, перемещая её слева направо и сверху вниз под объективом микроскопа. Под размером частиц подразумевают максимальный диаметр частиц или максимальный линейный размер. Допускается наличие не более 5 частиц размером более 25 мкм. При обнаружении большего количества частиц подготовку принадлежностей и воды очищенной повторяют до получения требуемого результата.

4.3.2. Растворы малого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводят в объеме 100 мл и менее.

4.3.2.1. Емкость с раствором лекарственного средства переворачивают 10 раз и переносят содержимое в воронку фильтродержателя. Затем емкость ополаскивают водой, свободной от механических включений, и сливают в воронку. Аналогично поступают с остальными образцами данной серии. Затем отфильтровывают раствор под вакуумом. После окончания фильтрации мембрану и стенки воронки промывают 3-5 порциями по 5 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Содержимое воронки отфильтровывают под вакуумом, а далее подсчет частиц и определение их размеров производят с учетом рекомендаций, изложенных в п.п. 4.3.1.3 - 4.3.1.5.

Регистрацию частиц проводят в следующих диапазонах:

- 5-25 мкм;
- более 25 мкм.

Подсчитывают общее и среднее (в расчете на одну емкость) количество частиц каждого диапазона.

4.3.2.2. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одной емкости количество частиц размером 5-25 мкм не должно превышать 5000, размером более 25 мкм - 500 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

4.3.3. Растворы большого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводят в объеме более 100 мл.

4.3.3.1 Емкость с раствором лекарственного средства переворачивают 10 раз, отбирают пипеткой 25 мл раствора и переносят в воронку фильтродержателя. Затем отфильтровывают раствор под вакуумом. После окончания фильтрации мембрану и стенки воронки промывают 3-5 раз порциями по 5 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Содержимое воронки отфильтровывают под вакуумом, а далее подсчет частиц и определение их размеров производят с учетом рекомендаций, изложенных в п.п. 4.3.1.3 - 4.3.1.5.

Аналогично поступают с остальными образцами данной серии.

Регистрацию частиц проводят в следующих диапазонах:

- 5-25 мкм,
- более 25 мкм.

Подсчитывают общее и среднее (в расчете на 1 мл) количество частиц каждого диапазона. Из рассчитанного среднего количества частиц размером более 25 мкм вычитают число частиц того же диапазона, присутствующих в воде или растворителе при проведении "холостого" опыта (п. 4.3.1.3).

4.3.3.2. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в 1 миллилитре анализируемого препарата количество частиц размером 5-25 мкм не должно превышать 50, размером более 25 мкм - 3 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

Микроскопический метод позволяет выяснить природу механических включений в инъекционных лекарственных средствах, что особенно важно для производителей лекарств, т.к. способствует выявлению, а затем и устранению в ряде случаев источников загрязнения. Являясь наиболее объективным, он может быть использован как арбитражный.

Начальник Управления государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Р.У.Хабриев

gost.e-ecolog.ru