



УДК 615.456.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ К РЯДУ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**И.В. САКАЕВА
К.А. БИЧЕНОВА
Р.А. ЛАВРЕНЧУК
Е.И. САКАНЯН**

*Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздравоохранения России)*

e-mail: lavrenchuk@regmed.ru

В статье приводится анализ требований, предъявляемых к ряду стерильных лекарственных форм, таких как инфузионные растворы и глазные капли, представленных на отечественном фармацевтическом рынке. Как в инфузионных растворах, так и в глазных каплях помимо требований отсутствия механических включений и стерильности обязательными являются такие показатели как осмолярность, рН, в ряде случаев значение вязкости и плотности растворов. В монографиях зарубежных фармакопей (Европейской, США, Японской, Международной), посвященных этим лекарственным формам, содержится достаточно небольшой перечень требований, в ряде случаев не сопровождающийся конкретными нормативами. Аналогичная ситуация наблюдается и в отечественной нормативной документации (Государственная фармакопея СССР XI издания и ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»). Анализ показателей, закладываемых в частную нормативную документацию на лекарственные препараты, используемые в виде глазных капель или инфузионных растворов, свидетельствует о том, что отличается не только их перечень, но и нормируемые значения. В связи с этим актуальна унификация требований, предъявляемых к качеству данных лекарственных форм.

Ключевые слова: парентеральные лекарственные формы, инфузионные растворы, глазные капли, фармакопейные показатели, частные фармакопейные статьи, стандартизация.

К числу лекарственных форм (ЛФ), которые должны отвечать требованию стерильности, относят парентеральные, глазные ЛФ и ЛФ для новорожденных. При этом первые две группы ЛФ являются наиболее востребованными.

Анализ лекарственных средств (ЛС), представленных в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке, свидетельствует о том, что число парентеральных лекарственных препаратов составляет 3132 наименования (18,7% от общего числа внесенных в Государственный реестр лекарственных средств). Они представлены в виде жидких (растворов, суспензий, эмульсий, а также концентратов для приготовления растворов и суспензий) и твердых ЛФ (порошков, лиофилизатов имплантатов).

Глазные ЛФ составляют около 1,5% от общего числа зарегистрированных лекарственных препаратов (271 наименование), из них 229 наименований выпускаются в лекарственной форме капли глазные (около 85%), из которых 114 – препараты отечественных производителей [2].

Лидирующие позиции среди парентеральных лекарственных форм занимают инъекционные ЛФ (т. е. вводимые в организм в объеме менее 100 мл) составляющие около 50% всех парентеральных лекарственных препаратов. Тем не менее, инфузионные парентеральные лекарственные препараты (вводимые в организм внутривенно объемом более 100 мл) наиболее ярко отражают особенности требований, предъявляемых к парентеральным лекарственным формам, ввиду большого объема введения (до 2,5-3 л в сутки). В связи с этим требования, которым должны соответствовать лекарственные препараты, применяемые инфузионно, должны быть конкретизированы.

В качестве жидких инфузионных лекарственных средств используют истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений (ВМС) и эмульсии. Следует отметить, что проведенный нами анализ свидетельствует об использовании ВМС не только в качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимую вязкость раствора, но и в ряде случаев как действующих, позволяющих привести в соответствие вязкость вводимого препарата вязкости плазмы крови. В последнем случае они могут быть названы условно-действующими веществами, т. к. собственной фармакологиче-



ской активностью эти ВМС не обладают. Эмульсии, вводимые внутривенно и в больших объёмах, должны соответствовать основному требованию, относящемуся к определению их типа. В данном случае допустимо применение только эмульсий первого рода (масло/вода), что регламентируется требованиями ведущих зарубежных фармакопей.

По назначению инфузионные лекарственные средства делятся на 6 основных групп – регулирующие водно-электролитный баланс (регидратирующие), регулирующие кислотно-основное равновесие, дезинтоксикационные, гемодинамические (плазмозамещающие), растворы для парентерального питания и полифункциональные растворы [4]. Однако в наибольших объёмах в человеческий организм вводятся плазмозамещающие растворы и препараты для парентерального питания (в частности, эмульсии для парентерального питания).

На отечественном фармацевтическом рынке присутствует 17 эмульсий для парентерального питания, все они зарубежного производства. Анализ частной нормативной документации на них свидетельствует о том, что показатели их качества существенно различаются. В табл. 1 приведён перечень этих показателей.

Таблица 1

Показатели качества ряда эмульсий для парентерального питания

№	Наименование показателя	Эмульсии для инфузий (17 ЛС)
1	2	2
1.	Описание	17
2.	pH	17
3.	Механические включения (видимые и невидимые/невидимые)	3/4
4.	Размер частиц эмульсии	17
5.	Средний размер частиц эмульсии	2
6.	Гомогенность	3
7.	Посторонние примеси	5
8.	Свободные жирные кислоты	4
9.	Плотность	1
1	2	3
10.	Осмоляльность	6
11.	Теоретическая осмолярность	9
12.	Извлекаемый объём	17
13.	Перекисное число	7
14.	Кислотное число	6
15.	Анизидиновое число	1
16.	Пирогенность	6
17.	Бактериальные эндотоксины	11
18.	Аномальная токсичность	12
19.	Стерильность	17

Такие показатели, как «Описание», «pH», «Извлекаемый объём», «Стерильность», «Бактериальные эндотоксины»/«Пирогенность», присутствуют в НД на все лекарственные препараты.

Характеристика размера частиц эмульсии приведена во всей изученной нормативной документации, но методика, нормативные требования и название раздела требуют унификации. Например, в НД встречаются такие названия этого показателя, как «Размер глобул», «Размер частиц», «Диаметр масляных капель». При этом методика определения показателя сводится либо к определению среднего размера частиц, либо к определению распределения частиц эмульсии по размеру. Такие показатели, как «Перекисное число», «Кислотное число», «Анизидиновое число», характеризуют качество эмульсий, однако если при этом в нормативной документации не приводятся требования к концентрации эмульсий и используемым для их получения маслам и эмульгаторам, то возникают сомнения в необходимости включения этих показателей в нормативную документацию.

Показатель «Гомогенность», встречающийся в нормативной документации только трёх лекарственных препаратов, характеризует фазовую устойчивость эмульсии



(препарат выдерживает требования, если на поверхности эмульсии отсутствуют большие капли и какие-либо признаки гетерогенности) и, на наш взгляд, целесообразно его включение в перечень обязательных показателей.

Показатели «Теоретическая осмолярность» (расчётное значение) и «Осмоляльность» приводятся для 15 из 17 лекарственных препаратов. При этом указанные показатели играют важную роль при определении качества ЛС в связи с высокими максимальными суточными дозами таких препаратов (от 2,5 л в расчёте на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг). Однако такой показатель как «Теоретическая осмолярность» предполагает теоретический расчёт осмотического давления в расчёте на объём раствора (мОсм/л), тогда как показатель «Осмоляльность» уже выражается в других единицах, массовых (мОсм/кг). На наш взгляд, это является неким несоответствием, поскольку эмульсии обладают плотностью, отличающейся от плотности воды, и для них правомочнее использовать показатель «Осмоляльность».

При изучении нормативных документов на плазмозамещающие растворы (табл. 2) было установлено, что их перечень во многом совпадает с показателями, приводимыми в нормативной документации на эмульсии для парентерального питания.

Таблица 2

Показатели качества ряда плазмозамещающих препаратов

№	Показатель	Плазмозамещающие лекарственные препараты (46)
1	2	3
1.	Описание	46
2.	Подлинность	46
3.	Прозрачность	46
4.	Цветность	46
5.	pH	46
6.	Механические включения (видимые/невидимые)	44/18
7.	Коллоидно-осмотическое давление	3
8.	Теоретическая осмолярность	31
9.	Осмоляльность	12
10.	Удельная плотность	1
1	2	3
11.	Вязкость	1
12.	Относительная вязкость	33
13.	Характеристическая вязкость	17
14.	Молекулярно-массовое распределение (Средняя масса низкомолекулярной и высокомолекулярной фракции, Характеристическая вязкость низкомолекулярной и высокомолекулярной фракции)	34
15.	Степень молярного замещения	11
16.	Средняя молекулярная масса	23
17.	Светопропускание	1
18.	Извлекаемый объём (Номинальный объём, Объём содержимого упаковки)	46
19.	Гемолит.-дей. в-ва	4
20.	Пирогенность	29
21.	Бактериальные эндотоксины	36
22.	Аномальная токсичность	46
23.	Стерильность	46

Показатели качества, приведённые в табл., свидетельствуют, что, как и в случае с эмульсиями, показатели «Описание», «pH», «Извлекаемый объём» встречались во всех нормативных документах. Это же относится и к таким показателям, как «Пирогенность» и/или «Бактериальные эндотоксины», «Аномальная токсичность», «Стерильность». Такой показатель, как «Гемолитически-действующие вещества», также встречается в НД на ЛС, предусматривающие поливинилхлоридную упаковку. В большинстве документов также встречаются такие показатели, как «Теоретическая осмолярность» и «Осмоляльность». Как и в случае эмульсий для парентерального питания, для оценки качества плазмозамещающих растворов следует ввести показатель «Осмо-



ляльность». Однако анализ норматива этого показателя свидетельствует о том, что он существенно различается, находясь в интервале от 265 до 1290 мОсм/кг, что требует корректировки.

Характерно, что для этих растворов предусмотрено определение таких показателей, как «Вязкость», «Относительная вязкость» и «Характеристическая вязкость». Однако, как и в случае с осмолярностью, нормативы этих показателей чётко не определены, как не решён вопрос о введении одного конкретного показателя. На наш взгляд, речь может идти об определении только одного показателя – «Характеристическая вязкость», способного отразить в полной мере специфику инфузионных растворов ВМС.

Аналогичным образом вызывают вопросы ещё четыре показателя, а именно «Молекулярно-массовое распределение», «Средняя масса низкомолекулярной и высокомолекулярной фракции», «Характеристическая вязкость низкомолекулярной и высокомолекулярной фракции» и «Средняя молекулярная масса», которые могут быть представлены одним показателем – «Молекулярно-массовое распределение», для которого также должны быть определены соответствующие нормативы по содержанию высоко- и низкомолекулярных фракций.

Капли глазные в зависимости от типа дисперсной системы могут быть представлены: растворами низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений (ВМС); суспензиями; эмульсиями и комбинированными системами [4].

Таблица 3

Показатели качества, включенные в нормативную документацию на капли глазные

№ п/п	МНН действующего вещества	Показатели качества*										
		П	Ц	Осм	pH	В	Пл	Р.ч	Рес	М.в	П.п	М
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	Истинные растворы											
1	Латанопрост	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-
2	Хлорамфеникол	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
3	Сульфациламид	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-
4	Диклофенак	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-
5	Тетризолин	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-
2	Растворы ВМС (ВМС - действующее вещество)											
1	Гипромеллоза	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
2	Гипромеллоза + Декстран	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+
3	Пилокарпина г/хл + Гипромеллоза	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-
4	Гипромеллоза	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
5	Гипромеллоза	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
3	Растворы ВМС (ВМС - вспомогательное вещество)											
1	Ципрофлоксацин	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
2	Тобрамицин	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
3	Дексаметазон	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
4	Диклофенак	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
5	Офлоксацин	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-
4	Суспензии											
1	Фузидовая кислота	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
2	Левобастин	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-
3	Бринзоламид	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
4	Дексаметазон	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-
5	Дексаметазон	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-
5	Эмульсии											
1	Циклоспорин	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+
Условные обозначения												
*Показатели: «Описание», «Подлинность», «Извлекаемый объем» или «Номинальный объем», «Стерильность», «Количественное определение» включены во все НД. П – Прозрачность; Ц – Цветность; Осм – Осмоляльность или Осмолярность; В – Вязкость, Динамическая вязкость; Пл – Плотность, Относительная плотность; Р.ч – Размер частиц; Рес. - Ресуспендируемость; М.в. – Механические включения; П.п. – Посторонние примеси; М – Мутность												



Следует отметить, что в случае растворов ВМС речь может идти как о растворах, в которых ВМС являются вспомогательными веществами (пролонгаторами), так и о растворах, где ВМС являются действующими веществами.

В общей структуре капель глазных, зарегистрированных в Российской Федерации, истинные растворы составляют 68,5%, растворы ВМС – 20% (из них 4% – растворы, где ВМС являются действующими веществами), суспензии – 4,7%, на долю эмульсий приходится 0,5% [2].

Проведенный анализ зарегистрированной нормативной документации на капли глазные показал различие в показателях и нормативных требованиях для препаратов разных производителей в одной лекарственной форме (табл. 3).

Требования к каплям глазным различаются в зависимости от состава препарата (природа действующего вещества, наличие пролонгаторов и др.), способа введения действующего вещества в раствор (раствор низкомолекулярных веществ, раствор ВМС, суспензия, эмульсия и т. д.). Например, по показателю «Осмоляльность» или «Осмолярность» оценивается лишь 14 из 21 рассмотренных препаратов, растворы ВМС контролируются по показателю «Вязкость», у 5 препаратов в НД присутствует показатель «Плотность», препараты в форме суспензии контролируются по показателям «Размер частиц», «Седиментационная устойчивость» или «Ресуспендируемость», «Вязкость»; качество эмульсий оценивается по показателям «Размер частиц», «Вязкость», «Мутность».

Показатели «Осмоляльность» или «Осмолярность» вызывают такие же вопросы, как и в случае инфузионных растворов.

Вязкость капель глазных является косвенным показателем пролонгированности. Она должна превышать показатель вязкости слезной жидкости, составляющий 1,02–1,93 сПз. Однозначного мнения о том, какой должна быть вязкость глазных капель, нет. Однако в различных нормативных документах значение этого показателя оказывается неоправданно завышенным, что свидетельствует о необходимости его нормирования. Считается, что значение вязкости глазных капель должно составлять 15–30 сПз [5].

В другом источнике сообщается, что повышение проникновения лекарственного вещества через роговицу является максимальным при вязкости раствора от 15 до 150 мПа. Дальнейшее повышение вязкости приводит к снижению скорости дренажа, утолщению слезной плёнки и препятствует движению век [7]. Введение слишком большого количества пролонгатора может привести к раздражению, нечеткому зрению и кристаллизации полимера на ресницах [8].

ГФ XI и зарубежные фармакопеи не регламентируют вязкость глазных капель, однако в общих монографиях указывается, что в состав капель могут вводиться вспомогательные вещества, повышающие вязкость растворов с целью пролонгирования действия лекарственного препарата [6, 9].

В составе глазных капель могут использоваться поливиниловый спирт и полоксамер, полисахариды (гиалуроновая кислота) и производные целлюлозы (метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, карбоксиметил-целлюлоза), декстран, ксантан и др. Мукоадгезивные полимеры, например, производные полиакриловой кислоты или хитозана, могут адсорбироваться на поверхности конъюнктивы или роговицы, что является дополнительным преимуществом [7].

Показатели «Вязкость», «Мутность» и «Размер частиц» также должны быть унифицированы, как и в случае с парентеральными ЛФ.

Таким образом, выполненные исследования позволяют сделать заключение о том, что при составлении Общих фармакопейных статей «Глазные лекарственные формы» и «Лекарственные формы для парентерального применения» в них должны быть включены соответствующие показатели качества и методы их определения с обязательным указанием нормируемых значений, отражающих особенности конкретной лекарственной формы.

Литература

1. Государственная Фармакопея СССР. Изд. XI. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М. : Медицина, 1989. – 398 с.

2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [Электронный ресурс]. // <http://grls.rosminzdrav.ru/>
3. Отраслевой стандарт «91500.05.001.00 - Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Утверждён Приказом Министерства здравоохранения России от 01.11.2001 № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств».
4. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова [и др.]. – 2-е изд., стер. – М. : Академия, 2006. – 592 с.
5. Фадеева, Д.А. Изучение физико-химических свойств пролонгаторов для глазных лекарственных форм / Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2009. – № 3 (108) – С. 132-135.
6. The Japanese Pharmacopoeia 16th edition. – 2011. – P. 1-2131.
7. Rathore, K.S. An Insight into Ophthalmic Drug Delivery System / K.S. Rathore, R.K. Nema // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. – 2009. – № 1(1). – P. 1-5.
8. Ridder III, W.H. Shortterm Effects of artificial Tears on Visual Performance in Normal Subject / W.H. Ridder III, J.O. Lamotte, L. Ngo, J. Fermin // Optometry and vision science. – 2005. – Vol. 82, № 5. – P. 370-377.
9. United States Pharmacopoeia 34th edition. [Электронный ресурс] // United States Pharmacopoeial Convention. <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.

ESTABLISHING OF QUALITY REQUIREMENTS TO SOME STERILE DOSAGE FORMS

I.V. SAKAEVA
K.A. BICHENOVA
R.A. LAVRECHUK
E.I. SAKANJAN

*Federal State Budgetary Institution
«Scientific centre for expert evaluation
of medical products» Ministry
of Health and Social Development
of the Russian Federation*

e-mail: lavrenchuk@regmed.ru

In this review the analysis of quality requirements to such sterile dosage forms as infusions and ophthalmic drops is presented. Besides complying with requirements to particulate matter and sterility, such factors as isotonicity, pH, in some cases certain value of viscosity and density could have been obligatory. Monographs of foreign pharmacopoeias (European, USA, Japanese and International) on these finished dosage forms include no wide range of specific quality requirements and don't establish exact values of considering quality parameters. Similar situation is observed in national quality regulatory documentation (The State Pharmacopoeia of USSR 11th edition and OST "Quality standards of medicines. Main principles"). Analysis of quality requirements included in specifications shows not only difference between lists of requirements, but difference in value of considering quality parameters. In this connection, unification of quality requirements to infusions and ophthalmic drops is relevant.

Key words: parenteral preparations, infusions, ophthalmic drops, monographs, pharmacopoeial requirements, standardization