

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**Е.И. Саканян**, докт. фарм. наук, профессор, **Н.Д. Бунятян**, докт. фарм. наук, профессор  
**Р.А. Лавренчук**, канд. фарм. наук, **К.А. Биченова\***, канд. фарм. наук,  
**Е.Л. Ковалева**, докт. фарм. наук, **Л.И. Митькина**, докт. фарм. наук  
Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ;  
127051, Москва, Петровский бульвар, д.8

\*E-mail: bichenova@expmed.ru

Предложены подходы к составлению фармакопейных статей и нормативной документации на лекарственные препараты для парентерального и офтальмологического применения, представленные жидкими лекарственными формами. При этом учитывается взаимосвязь физико-химических свойств лекарственной формы, способа применения лекарственного препарата и требований к его качеству. Дано обоснование по формированию перечня основных показателей качества, нормируемых значений и используемых для их определения методов и методик фармацевтического анализа, включаемых в фармакопейные статьи и нормативную документацию.

**Ключевые слова:** жидкие лекарственные формы, дисперсологическая классификация, лекарственные препараты для парентерального применения, лекарственные препараты для офтальмологического применения, показатели качества, фармакопейная статья, нормативная документация.

Понятия «лекарственный препарат» и «лекарственная форма» взаимосвязаны. Согласно Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г., лекарственные препараты — это лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности, а лекарственная форма — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта [1].

Подходы к оценке качества лекарственного препарата (ЛП) определяются как характерными особенностями лекарственной формы (ЛФ) (ее агрегатным состоянием, особенностями технологии

получения, используемыми вспомогательными веществами, способом введения), в которой он представлен, так и свойствами действующего вещества/веществ (источник получения активной субстанции — синтетический, природный, биотехнологический, физико-химические свойства и др.), входящего в его состав. Подходы к составлению документов — фармакопейных статей (ФС) или нормативной документации (НД), нормирующих качество ЛП в той или иной ЛФ, могут быть рассмотрены на примере жидких ЛФ для парентерального и офтальмологического применения.

ЛФ для парентерального применения — одна из наиболее востребованных групп ЛФ. ЛП для парентерального применения в различных ЛФ составляют более 20% от всех зарегистрированных ЛП [2]. При этом следует отметить, что около 72% этой группы ЛП представлено жидкими ЛФ (растворами, суспензиями, эмульсиями), которые различаются путем введения. Однако различия в путях введения и комбинирование путей введения (внутривенное и внутримышечное, внутривенное и внутриартериальное, внутривенное и внутриполостное, внутривенное и подкожное и т.д.), как правило, не отражает существенного различия в требованиях к качеству изучаемой группы ЛП.

Офтальмологические ЛП составляют более 2% от общего числа зарегистрированных ЛП. Как и ЛП для парентерального применения, они в основном представлены жидкими ЛФ: каплями глазными — 84%, растворами для субконъюнктивального и внутриглазного введения — 2% [2].

Независимо от агрегатного состояния ЛФ, в которой представлены ЛП для парентерального и офтальмологического применения, в ФС и НД должны быть включены следующие показатели: «Описание», «Подлинность», «Количественное определение» и «Стерильность».

При введении в состав ЛП для офтальмологического и парентерального применения таких вспомогательных веществ, как антимикробные консерванты или антиоксиданты, должен быть предусмотрен контроль верхнего и нижнего предела их содержания, поскольку высокая концентрация может вызвать токсический эффект, а низкая – не окажет соответствующего действия. Важным требованием к качеству парентеральных ЛФ, обусловленным способом их применения, является необходимость контроля содержания бактериальных эндотоксинов или пирогенности ЛП. В ФС и НД на парентеральные ЛП должен быть включен показатель «Бактериальные эндотоксины»/«Пирогенность».

Большая часть как парентеральных, так и офтальмологических ЛП представлена в виде жидких ЛФ, различающихся по дисперсности и пути введения. Жидкие ЛФ могут быть истинными растворами, растворами высокомолекулярных соединений (ВМС), суспензиями и эмульсиями [3]. Исходя из дисперсологической классификации, рассматриваемые группы ЛФ являются всесторонне свободными дисперсными системами и по характеру взаимодействия между дисперсной фазой и дисперсионной средой подразделяются на гомогенные и гетерогенные.

Для ЛП в жидких ЛФ, независимо от их дисперсности, в ФС и НД должны быть включены такие показатели, как «рН» и «Извлекаемый объем»/«Объем содержимого упаковки». Контроль рН необходим для подтверждения стабильности жидкой ЛФ, а так-

же комфортности применения ЛП при инъекционном введении и офтальмологическом использовании. Кроме того, соответствие инфузионных ЛП определенным значениям рН необходимо для поддержания кислотно-основного баланса крови. Контроль показателя «Извлекаемый объем» в ЛП для парентерального применения необходим для гарантии полноты доставки дозы ЛП. Объем ЛП в упаковке должен быть достаточным, чтобы обеспечить введение указанного номинального объема ЛП. Показатель «Объем содержимого упаковки» включают в ФС и НД на недозированные жидкие ЛП.

Показатели качества (ПК) для жидких ЛФ парентерального и офтальмологического применения с различными дисперсологическими характеристиками, которые должны быть включены в ФС и НД, представлены в таблице.

Требования, предъявляемые к жидким парентеральным ЛП, вводимым в кровяное русло, обусловлены необходимостью поддержания определенных физико-химических свойств крови (плотности, вязкости, кислотно-щелочного равновесия – рН, коллоидно-осмотического давления). Требования к офтальмологическим ЛП объясняются особенностью физиологии органа зрения (например, определенное значение рН, осмотического давления и вязкости слезной жидкости).

ЛП для парентерального и офтальмологического применения, представленные истинными растворами, должны выдерживать требования по показателям «Прозрачность» и «Цветность». Соответствие прозрачности и цветности раствора ЛП заявленным требованиям является показателем стабильности ЛП.

В ФС и НД на офтальмологические ЛП, представленные жидкими ЛФ, должен быть включен показатель «Осмоляльность». Необходимость контроля осмотического давления обусловлена физико-

химическими свойствами слезной жидкости и, соответственно, комфортностью применения ЛП (отсутствие раздражающего действия, болевых ощущений). Для инфузионных растворов в ФС и НД также включают показатель «Осмоляльность» или приводят значение теоретической осмолярности. Осмолярность растворов для парентерального применения имеет значение для поддержания осмотического давления плазмы крови, которое необходимо для обмена веществ между кровью, тканевой жидкостью и клетками, а также функционирования форменных элементов крови. Инфузи-

**ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ  
ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ДИСПЕРСНОСТИ**

Дисперсная группа	Жидкие ЛФ для парентерального применения	Жидкие ЛФ для офтальмологического применения
	Показатели качества	
Истинные растворы	«Прозрачность», «Цветность», «Осмоляльность» (или значение теоретической осмолярности для инфузионных растворов)	«Прозрачность», «Цветность», «Осмоляльность»
Растворы ВМС	Дополнительно к ПК истинных растворов: «Вязкость»/«Характеристическая вязкость»	Дополнительно к показателям истинных растворов: «Вязкость»
Суспензии	«Размер частиц», «Вязкость», «Седиментационная устойчивость»/«Проходимость через иглу»	«Размер частиц», «Вязкость», «Седиментационная устойчивость»
Эмульсии	«Размер частиц», «Вязкость»	«Размер частиц», «Вязкость»

онные ЛФ должны быть изотоничны по отношению к крови человека. На этикетках инфузионных ЛП приводят значение теоретической осмолярности. В случае, если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, в ФС и НД на эти ЛП включают показатель «Осмоляльность» и указывают среднее значение осмоляльности, определение которой проводят экспериментально. Известно, что осмотическое давление внутриглазной жидкости близко к осмотическому давлению плазмы крови, что свидетельствует о необходимости контроля осмоляльности ЛП для внутриглазного введения [4].

В ФС и НД на ЛП для парентерального и офтальмологического применения, содержащие в своем составе высокомолекулярные соединения (ВМС), повышающие их вязкость, дополнительно включают показатель «Вязкость». Значения плотности и вязкости растворов для внутрисосудистого введения играют существенную роль в поддержании реологических свойств крови. Оптимальная вязкость глазных капель необходима как для обеспечения нормального функционирования глаза, так и для гарантии заявленного производителем пролонгированного действия ЛП [4–6]. Помимо этого, определенные виды вязкости можно использовать для характеристики размеров и свойств молекул ВМС в растворе (показатель «Характеристическая вязкость» для инфузионных растворов гидроксипропилкрахмала, декстранов и др.).

Для растворов ЛП, где использованы растворители с плотностью, существенно отличающейся от плотности воды (например, для масляных растворов), следует включать в ФС и НД показатель «Плотность».

ЛП для парентерального применения и офтальмологические ЛП в форме суспензий должны отвечать требованиям по показателям «Седиментационная устойчивость» и «Размер частиц». Время седиментационной устойчивости показывает способность суспензии восстанавливаться после ее осаждения при хранении и характеризует ее физическую стабильность. Кроме того, нормирование времени седиментационной устойчивости гарантирует обеспечение корректной дозировки ЛП [7]. Размер частиц дисперсной фазы играет ключевую роль в физической стабильности суспензии и биодоступности ЛП. От размера частиц зависит скорость седиментации, агломерации и ресуспендирования [8, 9]. При применении капель глазных в форме суспензий, частицы крупного размера могут травмировать роговицу, вызвать раздражение и дискомфорт.

Ряд суспензий для парентерального применения следует оценивать по такому показателю качества, как «Пройодимость через иглу». Данный показатель характеризует реологические свойства суспензии и отсутствие в ней конгломератов. Он может в неко-

торых случаях заменить показатель «Размер частиц», поскольку определенный внутренний диаметр инъекционной иглы будет ограничивать максимальный диаметр частиц суспензии.

В ФС и НД на ЛП в форме эмульсий необходимо включать показатели «Размер частиц» и «Вязкость». Определение размера частиц эмульсии и оценка физической стабильности эмульсии являются необходимыми для оценки качества ЛП для парентерального и офтальмологического применения в форме эмульсий. Определение размера частиц дисперсной фазы эмульсии является способом оценки стабильности системы и безопасности ее применения [4, 10]. В эмульсиях для парентерального внутрисосудистого введения максимальный размер частиц должен быть не более 7 мкм, так как частицы дисперсной фазы должны быть по размеру сопоставимы с эритроцитами, в противном случае они могут вызывать эмболию капилляров, в частности в легких.

Для определения реологических свойств эмульсий используется показатель «Вязкость». Даже небольшие изменения в распределении частиц эмульсии по размеру, степени флокуляции или появление признаков расслоения отражаются на реологических свойствах эмульсий. Кроме того, значение вязкости позволяет оценить такие факторы, как состав эмульсии, соотношение дисперсной фазы и среды и другие, оказывающие существенное влияние на ее стабильность.

Кроме того, в ЛП для парентерального внутрисосудистого введения важен контроль типа эмульсии. Как правило, такие ЛП используются для парентерального питания и вводятся в большом объеме. Внутрисосудистое введение жидкости, представляющей собой эмульсию II рода (вода/масло), приведет к выраженным нарушениям реологических характеристик плазмы крови и эмболии кровеносных сосудов. Таким образом, ЛП для парентерального внутрисосудистого введения должны быть эмульсиями только I рода, типа масло/вода, в то время как для внутримышечного введения допустимо использование эмульсий I и II рода (типа масло/вода и вода/масло).

В ФС и НД на жидкие офтальмологические ЛП должен быть включен показатель «Механические включения (видимые)». Наличие механических включений в каплях глазных может травмировать роговицу и вызвать болевые ощущения. В ФС и НД на жидкие ЛП для парентерального применения должны быть включены 2 показателя: «Механические включения (видимые)» и «Механические включения (невидимые)». Наличие механических включений, не только видимых, но и невидимых, в ЛП для парентерального применения может привести к осложнениям (развитие инфильтратов в месте введения), а в случае с ЛП для внутривенного введения даже к летальному исходу (эмболия сосудов), т.е. необходим

контроль механических включений во всех ЛП для парентерального применения независимо от их дисперсности. Однако в настоящее время фармакопейные методики определения механических включений широко используются только для ЛП, представленных в виде гомогенных жидких ЛФ. Ввиду большого объема инфузионных растворов, вводимых в кровяное русло, нормы по содержанию невидимых механических включений зависят от объема ЛП в первичной упаковке.

Несмотря на то, что влияние посторонних включений в инъекционных офтальмологических ЛП на внутренние структуры глаза недостаточно изучено, есть данные о развитии иритов и увеитов, а также образовании гранулем в тканях глаза, сходных с гранулемами, образуемыми в легочной ткани в результате применения больших объемов парентеральных ЛП, содержащих механические включения. Кроме того, механические включения в офтальмологических ЛП для инъекций могут привести к закупорке Шлеммова канала, обеспечивающего отток внутриглазной жидкости, что может вызвать повышение внутриглазного давления и развитие глаукомы [4]. Следовательно, для таких ЛП необходим контроль невидимых механических включений.

Таким образом, дисперсологическая классификация жидких ЛФ для парентерального и офтальмологического применения позволила объединить их в группы и подгруппы по соответствующим характеристикам, которые определили подходы к оценке их качества. Также показана взаимосвязь пути введения ЛП с показателями качества и нормативными требованиями, которые должны быть включены в ФС и НД на ЛП.

Рассмотренные подходы к составлению документов, нормирующих качество парентеральных и офтальмологических ЛП, представленные жидкими лекарственными ЛФ, могут быть использованы при составлении ФС и НД на эти группы ЛП.

## Выводы

1. На основе дисперсологической классификации проведено группирование жидких лекарственных форм для парентерального и офтальмологического применения.
2. Показана взаимосвязь пути введения лекарственного препарата с показателями качества и нормативными требованиями, которые должны быть включены в соответствующую документацию.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Available from: <http://www.rosminzdrav.ru> (Federal Law № 61-FZ «About circulation of medicines», 12.04.2010. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru>)
2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. (Электронный ресурс). <http://grls.rosminzdrav.ru/> (The State Register of Medicines of the Russian Federation. (Electronic resource). <http://grls.rosminzdrav.ru/>)
3. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. И.И. Краснюк, С.А. Валево, Г.В. Михайлова и др.; (под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой). 2-е изд., стер. М.: Изд. центр «Академия», 2006: 592. (Pharmaceutical Technology: Technology of dosage forms/ I.I. Krasnyuk, S.A. Valevko, G.V. Mikhailova et al.; (Ed. by I.I. Krasnyuk, G.V. Mikhailova). 2 ed., Moscow: Academy, 2006: 592 (in Russian).)
4. Lang J. C., Roehrs R. E., Rodeheaver D.P., Missel P. J., Jani R., Choowhan M. Design and Evaluation of Ophthalmic Pharmaceutical Products, 4 ed, Ed. by Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, New York, Marcel Dekker, 2002: 875.
5. Motoko Kimura, Yasushi Morita, Takahiro Ogawa, Tadashi Terai/ Ophthalmic suspensions containing diflupredonate. U. S. Patent 5,556,848.
6. Niazi S.K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations. Vol. 3. Liquid Products, CRS Press, Boca Raton, FL, 2004.
7. Kass M.A., Hodapp E., Gordon M., Kolker A.E., Goldberg I. Patient administration of eye drops: observation. Part II. Ann Ophthalmol 14, 1982: 889–893.
8. Im-Emsap W., Paeratakul O., Siepmann J. Disperse Systems, in Modern Pharmaceutics, 4 ed, Ed. by Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, New York, Marcel Dekker, 2002: 875.
9. Kulshreshtha A.K., Singh O.N., Wall G.M. Pharmaceutical Suspensions/ From Formulation Development to Manufacturing. London, Springer, 2010: 327.
10. Felt O., Baeyens V., Zignani M., Buri P., Gurny R. Mucosal drug delivery-ocular. Encyclopedia of controlled drug delivery. Vol. 2. University of Geneva, 1999: 605–622.

*Поступила 12 ноября 2014г.*

## CURRENT APPROACHES TO PREPARING PHARMACOPOEIAL ARTICLES REGULATING THE QUALITY OF PARENTERAL AND OPHTHALMIC DRUGS

**Professor E.I. Sakanyan, PhD; Professor N.D. Bunyatyan, PhD; R.A. Lavrenchuk, PhD; K.A. Bichenova, PhD; E.L. Kovaleva, PhD; L.I. Mitkina, PhD**

*Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation; 8 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051*

## SUMMARY

By using parenteral and ophthalmic drugs presented by liquid dosage forms as an example, the authors propose the approaches to preparing pharmacopoeial articles and normative documents, which are based on the relationship between the physicochemical properties of a formulation (its aggregate state, dispersion), a method of application of a drug, and requirements for its quality. The paper shows the great importance of a number of indicators for controlling the quality of parenteral and ophthalmic drugs, as well as the necessity of complying them with the declared normalizable values of the efficiency and safety of their medical application. It provides a rationale for compiling a list of the major quality indices for liquid dosage forms, normalizable values and pharmaceutical analysis methods and procedures used for their determination, which are included in the pharmacopoeial articles and normative documents.

**Key words:** liquid dosage forms, dispersological classification, parenteral drugs, ophthalmic drugs, quality indices, pharmacopoeial article, normative documents.