

Требования к качеству жидких лекарственных препаратов по показателю «Осмоляльность»

Е.Л. Ковалёва, А.К. Шестакова, К.С. Архипова, Л.В. Полтева
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалёва Елена Леонардовна – заместитель директора центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, заместитель председателя Фармакопейного комитета ЕАЭС, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (903) 549-40-17. E-mail: kovaleva@expmed.ru. ORCID: 0000-0003-4163-6219

Шестакова Анастасия Константиновна – ведущий эксперт Управления 4 центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Тел.: +7 (908) 286-08-91. E-mail: ericheva@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-7497-5562

Архипова Ксения Сергеевна – эксперт 2-й категории Управления 4 центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Тел.: +7 (985) 232-48-68. E-mail: arhipovaks@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-7855-8475

Полтева Любовь Владимировна – эксперт 2-й категории Управления 3 центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Тел.: +7 (903) 677-43-15. E-mail: poltevaLV@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-3731-0462

РЕЗЮМЕ

Осмоляльность/осмолярность является одним из наиболее важных показателей качества для ряда лекарственных форм (ЛФ) и лекарственных препаратов. В настоящее время в ведущих зарубежных фармакопеях, ГФ РФ имеются расхождения относительно подходов к контролю лекарственных средств по данному показателю. Цель исследования: на основании анализа научных публикаций, монографий ведущих зарубежных фармакопей, фармакопейных статей ГФ РФ обосновать требования к включению показателя «Осмоляльность/Осмолярность» в спецификацию на лекарственные препараты определенных ЛФ и фармакологических групп.

В работе представлен обзор научных публикаций, обосновывающих значимость показателя для эффективности и безопасности ряда лекарственных препаратов, сравнительный анализ методов, рекомендованных фармакопеями для определения осмолярности, а также фармакопейных подходов ведущих фармакопей к оценке качества отдельных ЛФ и лекарственных препаратов по данному показателю качества.

Ключевые слова: осмолярность, осмоляльность, парентеральные, рентгеноконтрастные, назальные, офтальмологические, ингаляционные лекарственные препараты.

Для цитирования: Ковалёва Е.Л., Шестакова А.К., Архипова К.С., Полтева Л.В. Требования к качеству жидких лекарственных препаратов по показателю «Осмоляльность». Фармация, 2022; 71 (1): 17–25. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-03>

OSMOLALITY QUALITY REQUIREMENTS FOR LIQUID DOSAGE FORMS

E.L. Kovaleva, A.K. Shestakova, K.S. Arkhipova, L.V. Polteva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow, 127051, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kovaleva Elena Leonardovna – Deputy Director of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product, Deputy Chairperson of the EAEU Pharmacopeia Committee, Doctor of Sciences (Pharmacy). Tel.: +7 (903) 549-40-17. E-mail: kovaleva@expmed.ru. ORCID: 0000-0003-4163-6219

Shestakova Anastasia Konstantinovna – leading expert of Division 4 of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Tel.: +7 (908) 286-08-91. E-mail: ericheva@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-7497-5562

Arkhipova Ksenia Sergeevna – expert of professional category II of Division No. 4 of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Tel.: +7 (985) 232-48-68. E-mail: arhipovaks@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-7855-8475

Polteva Lyubov Vladimirovna – expert of professional category II of Division No. 3 of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Tel.: +7 (903) 677-43-15. E-mail: poltevaLV@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-3731-0462

SUMMARY

Osmolality/osmolarity is one of the most important quality parameters of a number of dosage forms and medicinal products. Nevertheless, the leading pharmacopoeias have some differences in the approaches to controlling this quality parameter in medicinal products. The aim of the study was to substantiate requirements for the inclusion of the *Osmolality/Osmolarity* quality parameter in the specifications for some dosage forms and pharmacological classes of medicines, based on the analysis of data from scientific papers and monographs of the leading pharmacopoeias. The paper summarizes scientific papers that demonstrate the significant role of this quality parameter for medicines efficacy and safety, compares test methods recommended for osmolality determination and different pharmacopoeial approaches to controlling osmolality in some dosage forms and medicinal products.

Key words: osmolarity, osmolality, parenteral, X-ray contrast, nasal, ophthalmic, orally inhaled drugs.

For reference: Kovaleva E.L., Shestakova A.K., Arkhipova K.S., Polteva L.V. Osmolality quality requirements for liquid dosage forms. *Farmatsiya*, 2022; 71 (1): 17–25. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-01-03>

Введение

Значение осмоляльности/осмолярности является критическим параметром качества для офтальмологических, ряда назальных, ингаляционных, инфузионных лекарственных препаратов (ЛП), рентгеноконтрастных препаратов (РКП) и лекарственных препаратов для интратекального введения, поскольку характеризует не только их качество и комфортность применения, но и безопасность и гарантию отсутствия различных осложнений.

Требование контроля осмоляльности/осмолярности растворов в Российской Федерации изначально было введено для глазных лекарственных препаратов (ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»). Впервые общая фармакопейная статья (ОФС) 42-0047-07 «Осмолярность» была включена в Государственную Фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) XII издания [1], где отмечалось, что осмолярность является одной из важнейших характеристик инфузионных растворов. Согласно ОФС 42-0047-07 на этикетках растворов для инфузий должно быть указано теоретическое значение осмолярности; в случае, если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, указывают среднее значение экспериментально определенной осмолярности. Отмечается, что «эти данные носят информационный характер и не являются показателем качества лекарственного средства». В ГФ РФ XIV издания в ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» указано, что испытание на осмоляльность инфузионных ЛП вводится, если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, при этом в ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» для инфузионных ЛП нет сформулированного требования введения данного показателя качества в фармакопейные статьи (ФС) или нормативную документацию [2].

В ГФ РФ XIV однозначное требование контроля осмоляльности включено только в ОФС на глазные лекарственные формы (ЛФ) [2]. Однако не всегда препараты в ЛФ «раствор для местного и наружного применения», имеющие согласно Инструкции по медицинскому применению указание о применении также в офтальмологии, контролируются по данному показателю.

В ведущих зарубежных фармакопеях нет единого подхода к контролю осмоляльности ЛП в определенных ЛФ.

В частных ФС ГФ РФ, Фармакопеи Японии (JP) контроль осмоляльности включен для некоторых инфузионных и/или вводимых внутривенно инъекциях, офтальмологических ЛП, в Фармакопее США (USP) – для некоторых инфузионных, инъекционных ЛП, вводимых внутривенно, назальных спреев, растворов для ингаляций и РКП, ЛП для приема внутрь, в Британской Фармакопее (BP) – в нескольких статьях на инъекционные ЛП и глазные капли [2–5].

Цель исследования: на основании анализа научных публикаций, монографий ведущих зарубежных фармакопей, ФС ГФ РФ обосновать требования к включению показателя «Осмоляльность/Осмолярность» в спецификацию на ЛП определенных ЛФ и определенных фармакологических групп.

Значение определения осмоляльности для лекарственных препаратов в клинической практике

Значение осмоляльности/осмолярности является жизненно важным для нормализации процессов микроциркуляции, водно-электролитного баланса и белкового обмена. Физиологическая переносимость парентеральных ЛП большого объема, в клинической практике в значительной степени определяется осмотическим действием растворенных веществ [6].

Высокая осмолярность инфузионных ЛП является неблагоприятным фактором, поскольку при введении гиперосмолярных растворов в кровь наблюдается расширение сосудов, падение артериального давления, развитие тромбозов, кровотечений. С другой стороны, введение в кровь растворов с осмолярностью ниже значений осмолярности крови провоцирует набухание эритроцитов, что ведет к нарушению их функции. Приближение показателя осмотической активности раствора к значению осмолярности плазмы крови пациента снижает риск развития осложнений [7].

Было установлено, что значения осмолярности/осмолярности растворов для парентерального питания также зависят и от пути введения, поскольку периферическая вена, как правило, не может выдержать осмолярность, превышающую 850–900 мОсмоль/л, в связи с чем растворы для парентерального питания разделяют на растворы для центральной и для периферической перфузии [8].

У новорожденных повышен риск инфильтратов и кровоизлияний из-за хрупкости и незрелости кожного покрова и кровеносных сосудов [8, 9]. Для новорожденных рекомендации по предлагаемой осмолярности растворов сильно разнятся [9]. Для детей верхняя граница осмолярности при введении растворов в периферическую вену составляет 650 мОсмоль/л [10]. Необходимость оценки осмолярности при разработке ЛП, применяемых в педиатрической практике и особенно у новорожденных, отмечается в руководствах Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) [11, 12].

Оценка осмолярности также очень важна для препаратов, предназначенных для интратекального введения (вводятся субарахноидально после прокола мозговой оболочки) по причине высокой чувствительности нервной ткани к набуханию.

Анализ научных публикаций показал, что для ряда анестетиков, представляющих собой натриевые соли оксибутирата, тиопентала, зарегистрированных в ЛФ «раствор для внутривенного введения», осмолярность также является критичным параметром [13].

Особое значение величина осмолярности раствора имеет для РКП, поскольку в силу химического строения их фармацевтических субстанций, многие из них являются гиперосмолярными растворами (800–2000 мОсм/кг) [14–16].

Контроль значения осмолярности/осмолярности также важен для глазных ЛФ. Измене-

ние осмотического давления может вызывать чувство дискомфорта и оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку глаза [17, 18]. Значение осмолярности слезной жидкости составляет 229–360 мОсм/кг. Согласно ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» осмолярность должна находиться в пределах осмолярности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида [2]. USP для офтальмологических ЛП допускает более широкий диапазон: в пределах осмолярности 0,5–5,0% раствора натрия хлорида, что эквивалентно примерно 171–1711 мОсм/кг. В отдельных случаях возможно применение гипертонических или гипотонических растворов, при этом гипотонические растворы лучше переносятся, чем гипертонические растворы [4, 19].

Осмолярность/осмолярность имеет также значение для водных растворов для назального применения. Гипертонические растворы вызывают сжатие эпителиальных клеток, а гипотонические растворы – отек клеток, что может привести к изменению размеров пор клеточных мембран. Назальные ЛП не должны нарушать защитную функцию слизистой носа, так как на регенерацию эпителия требуется 7 дней, а на восстановление отмерших ресничек мерцательного эпителия – 3 мес [20]. В ГФ РФ не предусмотрен контроль осмолярности/осмолярности для назальных ЛП. В Государственный реестр лекарственных средств включено 128 препаратов (наименований) в ЛФ «назальный спрей» и 75 препаратов (наименований) в ЛФ «назальные капли». Показатель «осмолярность» включен в спецификацию по инициативе разработчиков для некоторых ЛП.

В научных публикациях отмечается, что применение гипоосмолярных и гиперосмолярных жидких ЛП для ингаляций (сальбутамол, беклометазон, дипропионат, фенотерол и др.) может приводить к бронхоспазмам и другим неблагоприятным реакциям. Осмозависимые бронхоспастические реакции среди больных бронхиальной астмой довольно распространены и могут служить причиной неконтролируемого течения заболевания [21, 22].

Таким образом, контроль осмолярности/осмолярности является значимым не только для инфузионных и офтальмологических ЛП, как это декларируется в ГФ РФ, но и для ЛП, для которых предусмотрено интратекальное, ингаляционное и назальное применение, а также для РКП и некоторых анестетиков.

Метод определения осмоляльности

Описание методов определения осмоляльности включено в ведущие зарубежные фармакопеи (USP, Европейскую фармакопею (EP), JP, ГФ РФ XIV, фармакопею ЕАЭС (ФЕАЭС) [2–4, 23, 24]. Нами проведен сравнительный анализ фармакопейных методов.

В ОФС.1.2.1.0003.15 «Осмолярность» ГФ РФ XIV включены методы мембранной и паровой осмометрии, криоскопический метод [2].

Криоскопический метод – метод, основанный на понижении точки замерзания растворов по сравнению с точкой замерзания чистого растворителя. Данный метод нашел самое широкое практическое применение как достаточно универсальный и точный, однако осмометрия по определению точки замерзания подходит только для водных растворов с относительно низкой вязкостью. Образцы не должны содержать взвешенных частиц, которые могут стать центрами кристаллизации [25].

Метод мембранной осмометрии основан на использовании свойства полупроницаемых мембран избирательно пропускать молекулы веществ. Данный метод применим только для растворов высокомолекулярных веществ (10^4 – 10^6 г/моль). Определение проводят с помощью мембранного осмометра.

Метод паровой осмометрии заключается в измерении разности температур термисторами (чувствительными к температуре сопротивлениями) вследствие различия между давлением пара над раствором вещества и чистым растворителем. Этот метод является рабочим в диапазоне значений осмоляльности от 100 до 3000 мОсм/кг. На осмометрию давления пара не влияет вязкость образца или наличие взвешенных частиц, следовательно определение осмоляльности препаратов в ЛФ «суспензии» возможно именно этим методом [25].

В монографию «Osmolality and osmolarity» (785) USP включено описание криоскопического метода [4]. Указано, что осмометры, которые измеряют давление паров растворов, используются реже, хотя для них требуется меньший объем образца (обычно около 5 мкл) и они пригодны в широком диапазоне изменений значений осмоляльности. Отмечается, что прецизионность и правильность определения паровым осмометром сравнима со значениями, получаемыми криоскопическим методом.

Поскольку для криоскопического определения есть предельные значения concentra-

ций (в ГФ РФ, USP, EP это 700 мОсм/кг, в JP – 1000 мОсм/кг), в ряде случаев испытуемые растворы приходится разводить до рабочего интервала осмометра. Как правило, зависимость между концентрацией раствора и осмоляльностью не линейная, а в растворах, содержащих >1 растворенного вещества, она может быть непредсказуемой [25]. В USP отмечается, что получаемые результаты нельзя умножать на фактор разведения для расчета осмоляльности исходного раствора. В JP допускается дальнейший пересчет полученного результата с учетом разбавления раствора, но при этом должно быть указано, что это «кажушаяся осмолярность» [2–5].

В монографиях 2.2.35 (Osmolality) EP, 2.47 (Osmolarity Determination) JP и 2.1.2.32 (Осмоляльность) ФЕАЭС описан только криоскопический метод определения [3, 23, 24]. Включение описания дополнительных методов определения осмоляльности расширяет возможности пользователей фармакопеи, поэтому в дальнейшем следует дополнить ОФС.2.1.2.32 ФЕАЭС методами паровой и мембранной осмометрии.

Оценка осмоляльности/осмолярности в лекарственных формах

На основе проведенного сравнительного анализа требований ведущих зарубежных фармакопей (USP, EP, BP, JP) и ГФ РФ XIV к оценке ЛФ по показателю «Осмоляльность/Осмолярность» установлено, что общие требования к контролю осмоляльности/осмолярности в ЛФ приведены только в USP и ГФ РФ XIV.

Согласно ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» для инфузионных лекарственных препаратов рассчитывают значение теоретической осмолярности. Указано, что если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, должно быть определено среднее значение осмоляльности в соответствии с ГФ РФ, ОФС.1.2.1.0003.15 «Осмолярность» [2].

Понятия осмолярности и осмоляльности не являются взаимозаменяемыми, так как расчетные значения могут занижать или завышать величину осмолярности, в связи с чем указание в маркировке инфузионных ЛП именно теоретических значений осмолярности не всегда оправдано [6, 25]. Рассчитанные значения осмолярности нередко не позволяют достоверно оценить величину осмоляльности растворов, например, для 0,9% раствора натрия хлорида теоретическое значение осмолярности 308 мОсм/л, а фактиче-

ское значение осмоляльности – 281 мОсм/кг; для 10% раствора глюкозы – 555 и 604 мОсм/кг соответственно, для раствора ванкомицина – 329 и 255 мОсм/кг соответственно. Рассчитанные значения осмоляльности в многокомпонентных лекарственных препаратах для парентерального питания нередко ниже, чем полученные при измерении значения осмоляльности [9]. Это может быть обусловлено тем, что осмотическое давление реального раствора может быть меньше, чем идеального, вследствие взаимодействия между молекулами растворенного вещества или между молекулами растворенного вещества и растворителя. С другой стороны, при растворении сильных электролитов объем раствора может уменьшаться. Разные соли имеют в растворе при одинаковой концентрации разную осмоляльность, но одинаковое расчетное значение осмоляльности (например, лактат натрия и хлорид натрия) [8].

В общих статьях USP (4. «Mucosal drug products-product quality tests»; 771. «Ophthalmic products – quality tests») и ГФ РФ (ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы») предусмотрен контроль осмоляльности/осмолярности для офтальмологических ЛП. В USP (4. «Mucosal drug products-product quality tests») в дополнение к обычно необходимым универсальным испытаниям приведены специальные тесты для офтальмологических лекарственных препаратов, среди которых испытание на осмоляльность/осмолярность для лекарственных препаратов в виде растворов, суспензий, эмульсий, но эти указания не распространяются на инъекционные ЛП, применяемые в офтальмологии [2, 4].

В ГФ РФ (ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы») указано, что капли глазные, представленные растворами, суспензиями и эмульсиями, растворы для промывания глаз, а также инъекционные глазные ЛФ должны контролироваться по показателю «Осмоляльность» в соответствии с ОФС.1.2.1.0003.15 «Осмолярность» [2]. Как показал анализ инструкций по медицинскому применению, в офтальмологии применяются растворы для промывания глаз, в наименовании ЛФ которых не конкретизировано применение в офтальмологии, например, «Фурацилин раствор для местного и наружного применения», «Калия перманганат, порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения» и другие, в связи с чем показатель «Осмоляльность/Осмолярность» нередко отсутствует в спецификации на данные ЛП.

Особенностью требований USP является контроль осмоляльности в ингаляционных и назальных ЛП. Согласно монографии USP (5. «Inhalation and nasal drug products-general information and product quality tests») испытание «Осмоляльность» должно быть предусмотрено для ингаляционных (с уточнением «если это существенно для ЛП») и назальных ЛП в следующих ЛФ: раствор для ингаляций (Inhalation Solution, for oral inhalation), суспензия для ингаляций (Inhalation Suspension, for oral inhalation), порошок для приготовления раствора для ингаляций (Drug for inhalation solution), спрей для ингаляций (Inhalation Spray), концентрат для приготовления раствора для ингаляций (Solution for Inhalation), спрей назальный (раствор, суспензия) (Nasal Spray) местного и/или системного действия, раствор для назального применения (Nasal Solution) (в USP отмечается, что эти ЛП обычно оказывают местное действие) [4]. Следует отметить, что в Руководстве по качеству ЛП для ингаляций и назальных ЛП [26] контроль осмоляльности не предусмотрен.

На основании Решения Совета ЕЭК (Евразийской экономической комиссии) № 76 «Об утверждении Требований к маркировке ЛС для медицинского применения и ветеринарных ЛС» для инфузионных растворов на первичной и вторичной упаковке указывается теоретическое значение осмолярности (осмоляльности) [27], а в соответствии с Решением Коллегии ЕЭК № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата» надлежащий контроль осмолярности необходимо осуществлять, если на этикетке ЛП указывается его тоничность (осмолярность) [28]. Из этого следует, что инфузионные ЛП, регистрируемые в ЕАЭС, должны всегда контролироваться по показателю «Осмоляльность» (см. таблицу).

Поскольку в ФЕАЭС ОФС, посвященные ЛФ, пока не включены, следует ориентироваться на соответствующие руководства ЕЭК, которые подготовлены на основе документов ЕМА.

Требования к контролю осмоляльности/осмолярности в частных фармакопейных статьях/ монографиях на лекарственные препараты

На основе проведенного анализа монографий/частных ФС ведущих зарубежных фармакопей (USP, EP, BP, JP) и ГФ РФ XIV относительно предъявляемых требований к осмоляльности/осмоляр-

**Контроль осмоляльности/осмолярности в ЛФ согласно ГФ РФ XIV, USP,
нормативно-правовым документам ЕАЭС**

**Control of osmolality/osmolarity in dosage forms according to the State Pharmacopoeia
of the Russian Federation XIV ed., USP, legal documents of the EAEU**

Лекарственная форма	ГФ РФ	USP	Нормативные акты ЕЭК [26–28]
Инфузионные растворы	Контроль вводится, если нельзя рассчитать теоретическое значение осмоляльности	Не требуется	Контроль предусмотрен
Глазные ЛФ	Капли глазные в виде растворов, суспензий и эмульсий, растворы для промывания глаз и инъекционные глазные ЛФ должны контролироваться по показателю «Осмоляльность»	Предусмотрен контроль по показателю «Осмоляльность» для глазных растворов, суспензий и эмульсий	
Ингаляционные ЛФ	Не предусмотрен контроль по показателю «Осмоляльность»	Предусмотрен контроль по показателю «Осмоляльность» для: • растворов и суспензий для ингаляций • порошков для приготовления раствора для ингаляций • спреев для ингаляций, если это существенно для ЛП	Контроль по показателю «Осмоляльность» не предусмотрен
Назальные ЛФ	Не предусмотрен контроль по показателю «Осмоляльность»	Предусмотрен контроль по показателю «Осмоляльность»: • спреев назальных • растворов для назального применения	Контроль по показателю «Осмоляльность» не предусмотрен

ности нами установлено, что в ГФ РФ XIV в ФС на ЛП синтетического и минерального происхождения включен контроль осмоляльности/осмолярности в 14 статьях (препараты в ЛФ: раствор для инфузий (6), капли глазные (5), капли глазные и ушные (1), гель глазной (1), раствор для инъекций (1); для четырех из них приведены конкретные нормы) [2–5, 23].

В ВР требования к осмоляльности/осмолярности приведены в 5 частных статьях на препараты в ЛФ:

- глазные капли – 1;
- глазные инъекции – 4 [5].

В USP требования к осмоляльности/осмолярности приведены в 19 частных статьях (среди них ophthalmic solution – 2, injection – 9, из них 2 – РКП), nasal spray – 2, inhalation solution – 3, otic suspension – 1, oral suspension, solution – 2). В USP осмоляльность контролируется в 2 ЛП, вводимых перорально. Это «Ферумоксил» – ЛП, содержащий оксид железа, который используется как контрастный ЛП при МРТ-исследованиях. Фармакологическое действие другого ЛП, содержащего макрогидрат и электролиты, основано на его осмотическом действии, поэтому данный показатель является необходимым в оценке качества и эффективности данного ЛП. USP также содержит 47 частных статей на ЛП, предна-

значенные для инфузий, в которых указано, что информация по осмолярности должна быть приведена в маркировке в мосм/л или (при объеме <100 мл и ЛП разводится перед применением) – в мОсм/мл. Следует отметить, что это преимущественно солевые растворы, растворы глюкозы, маннитола [4].

В JP определение коэффициента осмотического давления предусмотрено в 18 частных статьях. Это либо инъекционные ЛП, предназначенные для внутривенного введения, либо растворы, применяемые в офтальмологии. Только в одной из ФС приведены конкретные нормы: Arbekacin Sulfate Injection (0,8–1,2), причем это ЛП, предназначенный для внутримышечного введения. В JP приводится норма по относительной осмотичности (по отношению к 0,9% раствору натрия хлорида). В данном случае раствор для инъекций Arbekacin Sulfate является изоосмотическим (0,8–1,2) [3].

Таким образом, несмотря на отсутствие требований к определению осмоляльности /осмолярности в общих статьях на ЛФ в ВР, JP, в частных статьях контроль осмоляльности предусмотрен.

Установлено одно совпадение по ЛП для ГФ РФ и JP (для ЛП Левофлоксацин глазные капли в ГФ РФ и JP включен контроль осмоляльности) и одно

совпадение для USP и BP (Iron Sucrose injection (1150–1350 мОсм/кг)) [2–5]. То, что совпадений мало, может быть объяснено еще и тем, что не все ЛП одновременно включены в разные фармакопеи.

Заключение

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Значение осмоляльности/осмолярности является критическим параметром качества не только для офтальмологических и инфузионных ЛП, но и для:

- парентеральных ЛП, применяемых в педиатрии;
- ЛП для интратекального введения;
- РКП ЛП;
- назальных ЛП;
- растворов для ингаляций;
- анестетиков, вводимых внутривенно (натриевые соли оксибутирата, тиопентала),

так как осмоляльность/осмолярность характеризует не только качество и комфортность применения указанных ЛФ и групп лекарственных препаратов, но главное – безопасность и гарантию отсутствия ятрогенных осложнений.

2. Исходя из того, что:

- криоскопический метод имеет ограничения по диапазону концентраций анализируемых ЛП, применим только для водных растворов и не может быть использован для растворов высокомолекулярных соединений;
- метод паровой осмометрии такой же точный и правильный, как криоскопический, требует меньший объем образца, не имеет ограничений по диапазону концентраций и применим к ЛП в виде суспензий;
- метод мембранной осмометрии позволяет проводить определение для растворов высокомолекулярных соединений,

необходимо дополнить ОФС.2.1.2.32 «Осмоляльность» ФEAЭС методами паровой и мембранной осмометрии.

3. Поскольку понятия осмолярности и осмоляльности не являются взаимозаменяемыми и расчетные значения могут занижать или завышать величину осмолярности, при подготовке регистрационного досье на инфузионные ЛП должны быть сопоставлены теоретические значения осмолярности и экспериментально получаемые. В случае их значительных различий необходимо вводить контроль показателя в нормативную документацию.

4. В связи с тем, что осмоляльность не является линейной функцией концентрации, результаты измерений осмоляльности криоскопическим методом при значениях >700 мОсм/кг при разработке ЛП следует подтверждать данными, полученными определением на паровом осмометре.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII изд. Москва: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008; 704.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
3. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
4. United States Pharmacopeia 40 – National Formulary 35. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.uspnf.com>
5. The British Pharmacopoeia. 2018. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com>
6. Scklubalova Z., Zatloucal Z. Conversion between Osmolality and Osmolarity of Infusion Solutions. *Scientia Pharmaceutica*. 2009; 77: 817–26. DOI: 10.3797/scip-harm.0810-16.
7. Витько Н.К. и др. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика. *Russian electronic journal of radiology*. 2012; 2 (1): 29–34.
8. Zanuy M.A.V. et al. Agreement between different equations to estimate osmolarity of parenteral nutrition solutions. *Nutricion hospitalaria*. 2015; 32 (6): 2757–62. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9556.
9. Borenstein S. et al. A New Model for Non-Lipid Compounded Neonatal Parenteral Nutrition Solution Osmolality. *J. of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018; 42 (6): 1075–83. DOI: 10.1002/jpen.1051.
10. Гудзь Н.И. Филипская А.М., Корытнюк Р.С. Осмоляльность как важный показатель качества парентеральных лекарственных форм и растворов для диализной терапии. Товароведческий анализ товаров ограниченного аптечного ассортимента: материалы III научно-практической интернет-конференции с международным участием. Харьков: НФаУ, 2016; 122–3.

11. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use EMA/CHMP/QWP/805880/2012. [Electronic resource]. Access mode: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
12. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. [Electronic resource]. Access mode: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
13. Ураков А.Л. и др. Дополнительная оценка качества анестетиков и проведение экспертизы их безопасности при внутривенных инъекциях. Проблемы экспертизы в медицине. 2013; 13 (3): 50–2.
14. Щербинин С.Н., Токарева Е.В., Яровой С.К. Рентгеноконтрастные средства в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 4: 63–6.
15. Китаев В.М., Китаев С.В. Рентгеноконтрастные препараты: диагностическая эффективность и безопасность. Медицинская визуализация. 2001; 2: 115.
16. Лукоянов И.А., Попова И. В. Оценка безопасности рентгеноконтрастных средств. Проблемы экспертизы в медицине. 2014; 14 (1): 53.
17. Комарова М. О. Выбор конечных точек для клинических исследований офтальмологических препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021; 11 (3): 167–73.
18. Биченова К.А., Сакаева И.В., Саканян Е.И. Стандартизация требований, предъявляемых к глазным лекарственным формам. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012; 2: 43–6.
19. Андрюкова Л.Н. К вопросу об осмолярности при разработке офтальмологических и инфузионных препаратов. Фармаком. 1996; 1–2: 13–5.
20. Андрюкова Л.Н., Кузнецова Е.Н., Фетисова Е.Г., Сиденко Л.Н. Назальные препараты: состояние и перспективы. Фармаком. 2002; 4: 91–6.
21. Афанасьева Е.Ю. и др. Сравнительная характеристика клинических и функциональных особенностей формирования гипо- и гиперосмолярной реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологического и патологического дыхания. 2015; 56: 8–13.
22. Приходько АГ. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной реактивностью дыхательных путей на холодовой и гиперосмолярный стимулы. Бюллетень физиологического и патологического дыхания. 2015; 53: 36–41. DOI: 10.18093/086901892016266701707
23. The European Pharmacopoeia 10th Edition. [Electronic resource]. Access mode: <https://pheur.edqm.eu/home>
24. Фармакопея Евразийского экономического союза 2020. Москва: Евразийская экономическая комиссия, 2020; 584.
25. Terrence E, Sweeney and Carol A. Beuchat. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. The American journal of physiology. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.researchgate.net/journal/The-American-journal-of-physiology-0002-9513>. DOI: 10.1152/ajpregu.1993.264.3.R469
26. Рекомендация Коллегии ЕЭК №17 от 5 июля 2016 г. «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов». [Электронное издание]. Режим доступа: https://www.eurasiancommission.org/ru/act/trade/catr/psn/Documents/Рекомендации/Рекомендация_2017.pdf
27. Решение Совета ЕЭК №76 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Требований к маркировке ЛС для медицинского применения и ветеринарных ЛС». [Электронное издание]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411918/cncd_21112016_76.
28. Решением Коллегии ЕЭК №151 от 7 сентября 2018 г. «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». [Электронное издание]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01417663/clcd_14052018_69.

References

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 12 edition. Moscow: «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», 2008; 704 (in Russian).
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14 edition [Electronic resource]. Available at: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
3. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
4. United States Pharmacopoeia 40 – National Formulary 35. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.uspnf.com>
5. The British Pharmacopoeia. 2018. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com>
6. Scklbalova Z., Zatloucal Z. Conversion between Osmolality and Osmolarity of Infusion Solutions. Scientia Pharmaceutica. 2009; 77: 817–26. DOI: 10.3797/scip-harm.0810-16.
7. Vitko N.K. et al. The use of contrast agents in interventional cardiology and angiology: history, complications and their prevention. Russian electronic J. of radiology. 2012; 2 (1): 29–34 (in Russian).
8. Zanuy M. A. V. et al. Agreement between different equations to estimate osmolarity of parenteral nutrition solutions. Nutricion hospitalaria. 2015; 32 (6): 2757–62. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9556.
9. Borenstein S. et al. A New Model for Non-Lipid Compounded Neonatal Parenteral Nutrition Solution Osmolality. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2018; 42 (6): 1075–83. DOI: 10.1002/jpen.1051.
10. Gudz N.I., Filipkaya A.M., Korytnyuk R.S. Osmolality as an important quality parameter of parenteral dosage forms and dialysis therapy solutions. Merchandising analysis of limited-supply pharmacy products: proceedings of III online research-to-practice conference with international participation. Kharkiv: National University of Pharmacy, 2016; 122–3 (in Russian).
11. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use EMA/CHMP/QWP/805880/2012. [Electronic resource]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
12. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. [Electronic resource]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
13. Uraikov A.L. et al. Additional assessment of anesthetics quality and evaluation of their safety for intravenous infusion. Evaluation-related challenges in medicine. 2013; 13 (3): 50–2 (in Russian).

14. Shcherbinin S.N., Tokareva E.V., Yarovoy S.K. Contrast agents used in urology. *Experimental and clinical urology*. 2010; 4: 63–66 (in Russian).
15. Kitaev V.M., Kitaev S.V. Contrast agents: diagnostic efficacy and safety. *Medical imaging*. 2001; 2: 115 (in Russian).
16. Lukoyanov I.A., Popova I.V. Assessment of contrast agents safety. Evaluation-related challenges in medicine. 2014; 14 (1): 53 (in Russian).
17. Komarova M. O. Selection of endpoints for clinical studies of ophthalmic drugs. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021; 11(3): 167–73 (in Russian).
18. Bichenova K.A., Sakaeva I.V., Sakanyan E.I. Unification of requirements for ophthalmic dosage forms. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012; 2: 43–6 (in Russian).
19. Andryukova L.N. On the issue of osmolarity in the development of ophthalmic and infusion drug products. *Pharmacom*. 1996; 1–2: 13–5 (in Russian).
20. Andryukova L.N., Kuznetsova E.N., Fetisova E.G., Sidenko L.N. Nasal drug products: current status and prospects. *Pharmacom*. 2002; 4: 91–6 (in Russian).
21. Afanasyeva E.Yu. et al. Comparative analysis of clinical and functional characteristics of airway hypo- and hyperosmolar reactivity development in patients with bronchial asthma. *The Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2015; 56: 8–13 (in Russian).
22. Prokhodko A.G. et al. Specificity of bronchial asthma in patients with isolated or concomitant airway reactivity to cold and hyperosmolar challenges. *The Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2015; 53: 36–41. DOI:10.18093/086901892016266701707 (in Russian).
23. The European Pharmacopoeia 10th Edition. [Electronic resource]. Access mode: <https://pheur.edqm.eu/home>
24. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union 2020. Moscow: Eurasian Economic Commission, 2020; 584 (in Russian).
25. Terrence E, Sweeney and Carol A. Beuchat. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. *The American journal of physiology*. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.researchgate.net/journal/The-American-journal-of-physiology-0002-9513>. DOI: 10.1152/ajpregu.1993.264.3.R469
26. Recommendations of the EEC Board No. 17 of 5 July 2016 'On the Guideline for the quality of orally-inhaled and nasal products'. [Electronic resource]. Available at: https://www.eurasiancommission.org/ru/act/trade/catr/psn/Documents/Рекомендации/Рекомендация_2017.pdf (in Russian).
27. Decision of the EEC Council No. 76 of 3 November 2016 'On adoption of the requirements for the labelling of medicinal products for human and veterinary use'. [Electronic resource]. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411918/cncd_21112016_76 (in Russian).
28. Decision of the EEC Board No. 151 of 7 September 2018 'On adoption of the Guideline for preparation of a product specification file containing quality requirements'. [Electronic resource]. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01417663/clcd_14052018_69 (in Russian).

Поступила 15 ноября 2021 г.

Received 15 November 2021

Принята к публикации 11 января 2022 г.

Accepted 11 January 2022