



Farmaseuttis- teknologiset testit

-

Partikkelitestauksen perusteet

Professori Leena Peltonen

Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto

Helsingin yliopisto

leena.peltonen@helsinki.fi



Leena Peltonen

Farmasian teknologian professori Helsingin yliopistossa (2021), sitä ennen yliopistonlehtorina (2001-2021)

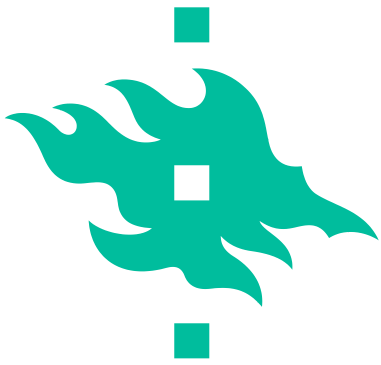
Proviisori (1995), Diplomi-insinööri (kemian tekniikka 1997), Farmasian tohtori 2001 ja Dosentti 2004

Pitkä opetus ja tutkimuskokemus Farmasian teknologiassa

Tutkimusala: nanoteknologia, liukoisuuden parantaminen, fysikokemiallinen analytiikka

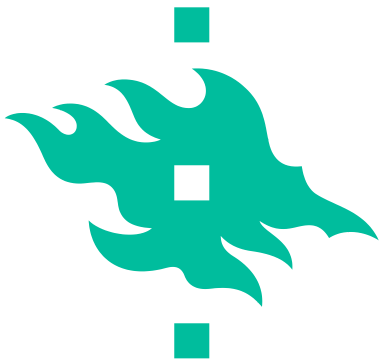
EDQM, Ryhmä 12 jäsen, vuodesta 2017





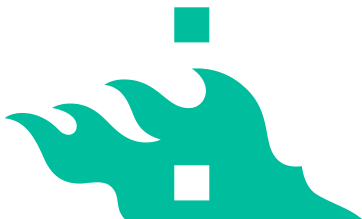
Sisältö

- Yleistä Euroopan farmakopean testeistä
- Partikkelitestauksen perusteet
- 5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles
- 2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles
- 2.9.20. Particulate contamination: visible particles



Farmakopean testit

- Farmakopea sisältää sitovat laatuvaatimukset lääkeaineille, apuaineille ja lääkevalmisteille.
 - Turvallisuus, laatu, toistettavuus
- Lääkemuodot muuttuvat
 - => Esim. uusi monografia oromukosiaalivalmisteille, mitä testataan?
 - => Uusia testejä vaaditaan
- Testausmenetelmät muuttuvat
 - => Analytiikka kehittyy, uusia testejä kehitetään
- Harmonisointi tuo omat haasteensa
- Viranomaisnäkökulma vs. teollisuus
 - Mitä on realistista mitata, mitä voidaan vaatia



Farmakopean testit

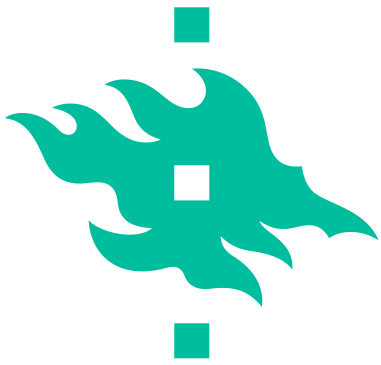
Euroopan farmakopea	Suositteltu suomenkielinen käännös
2.9.1. Disintegration of tablets and capsules	Hajoamisaika; tabletit ja kapselit
2.9.2 Disintegration test for solid rectal and vaginal dosage forms	Hajoamisaika; kiinteät rektaali- ja emätinlääkemuodot
2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms	Liukenemisnopeus; kiinteät lääke­muodot
2.9.4. Dissolution test for patches	Liukenemisnopeus; (depot)lääkelaastarit
2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations	Jakelutarkkuus
2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations	Annosvaihtelu
2.9.7. Friability of uncoated tablets	Murenevuus; päällystämättömät tabletit
2.9.8. Resistance to crushing of tablets	Murtolujuus; tabletit
2.9.9. Measurement of consistency by penetrometry	Konsistenssi, penetrometrinen
2.9.10. Ethanol content	Etanolipitoisuus
2.9.11. Test for methanol and 2-propanol	Metanoli- ja 2-propanolipitoisuus
2.9.12. Sieve test	Seulatesti
2.9.14. Specific surface area by air permeability	Ominaispinta-ala; ilmanläpäisevyysmenetelmä
2.9.16. Flowability	Valuvuus

2.9.17. Test for extractable volume of parenteral preparations	Hyötytilavuus; parenteraaliset valmisteet
2.9.18. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles	Inhalaatiolääkevalmisteet: pienhiukkasten määrittäminen aerodynaamisesti
2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles	Hiukkaskontaminaatio: näkymättömät hiukkaset
2.9.20. Particulate contamination: visible particles	Hiukkaskontaminaatio: näkyvät hiukkaset
2.9.22. Softening time determination of lipophilic suppositories	Pehmenemisaika; lipofiiliset peräpuikot
2.9.23. Gas pycnometric density of solids	Jauheiden tiheys, kaasupyknometrinen
2.9.25. Dissolution test for medicated chewing gums	Liukenemisnopeus; lääkepurukumit
2.9.26. Specific surface area by gas adsorption	Ominaispinta-ala; kaasunadsorptiomenetelmä
2.9.27. Uniformity and accuracy of delivered doses from multidose containers	Annosten yhdenmukaisuus ja tarkkuus moniannospakkauksista
2.9.29. Intrinsic dissolution	Ominaisliukenemisnopeus
2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction	Hiukkaskokoanalyysi; laserdiffraktiomenetelmä
2.9.32. Porosity and pore-size distribution of solids by mercury porosimetry	Kiinteiden aineiden huokoisuus ja huokoskokojakauma; elohopeaporosimetrinen menetelmä
2.9.33. Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD)	Jauheiden kiteisyystutkimus; jauheröntgendiffraktiomenetelmä (XRPD)
2.9.34. Bulk density and tapped density of powders	Jauheiden tiheys ja tärytiheys
2.9.35. Powder fineness	Jauheiden hienousaste
2.9.36. Powder flow	Jauheiden valuvuus
2.9.37. Optical microscopy	Valomikroskopia
2.9.38. Particle-size distribution estimation by analytical sieving	Hiukkaskokojakauma, seula-analyyttinen



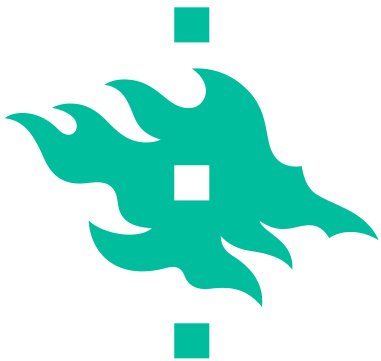
Farmakopean testit

2.9.39. Water-solid interactions: determination of sorption-desorption isotherms and of water activity	Vesi-kiinteä -vuorovaikutukset: sorptio-desorptio -isotermien ja vesiaktiivisuuden määrittäminen
2.9.40. Uniformity of dosage units	Annosyksiköiden yhdenmukaisuus
2.9.41. Friability of granules and spheroids	Murenevuus; rakeet ja pelletit
2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms	Liukenemisnopeus; lipofiiliset kiinteät lääke muodot
2.9.43. Apparent dissolution	Näennäinen liukenemisnopeus
2.9.44. Preparations for nebulisation: characterisation	Sumuteläälakevalmisteet: karakterisointi
2.9.45. Wettability of porous solids including powders	Huokoisten kiinteiden aineiden ja jauheiden kostuvuus
2.9.47. Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes	Annosyksiköiden yhdenmukaisuuden osoittaminen, suuret näytemäärät
2.9.49. Powder flow properties by shear cell methods	Jauheiden valuvuusominaisuudet; murtokammiomenetelmät
2.9.52. Scanning electron microscopy	Pyyhkäisyelektronimikroskopia
2.9.53. Particulate contamination: sub-visible particles in non-injectable liquid preparations	Hiukkaskontaminaatio: näkymättömät hiukkaset muissa kuin injektoitavissa nestemäisissä valmisteissa



Farmakopean testit

- Mitä testataan?
- Lääkemuotojen, aktiiviyhteisöjen, apuyhteisöjen jne. kriittisten ominaisuuksien testaus
- Testien kestettävä aika
 - Uusia menetelmiä kehitetään, kyettävä reagoimaan niihin
 - Toisaalta vanhat käytössä olevat testit säilytettävä
- Myös uusia testattavia asioita nähdään ajan myötä tarpeelliseksi
 - Esimerkiksi asiantuntijaryhmät ja sidosryhmät tärkeitä
- Harmonisointi vaikuttaa



Farmakopean testit

Testit kehittyvät koko ajan:

2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparations/Jakelutarkkuus

2.9.6. Uniformity of content of single dose preparations/Annosvaihtelu

2.9.40. Uniformity of dosage units/Annosyksiköiden yhdenmukaisuus

Unless otherwise authorized and justified...

Testit on yritetty tehdä myös yleisluonteisiksi: ei eri testiä joka lääkemuodolle (jos mahdollista): esimerkiksi vuototesti jne.



Farmakopean testit

Kaikkea ei voi yksiselitteisesti määritellä

”Suitable measures must be taken to ensure...”

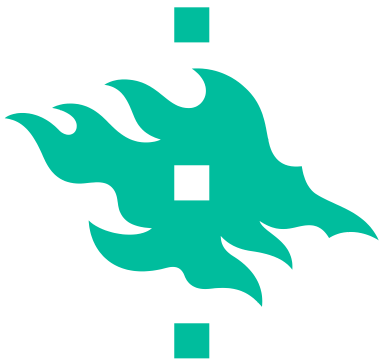
”Unless otherwise justified and authorized...”

”Practically particle free...”

”Where appropriate...”

Tulosten hyväksymisrajoissa voi myös olla väljyyttä:

”In the manufacture of tablets, measures are taken to ensure that they possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking on handling or subsequent processing. This may be demonstrated using the tests described in general chapters 2.9.7. Friability of uncoated tablets and 2.9.8. Resistance to crushing of tablets.”



Partikkelit

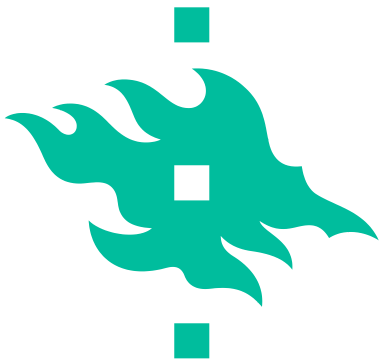
“Particulate matter in parenteral preparations consists of, **mobile undissolved substances, other than gas bubbles**, that may originate from various sources and are **unintentionally present** in the preparations.

The **level of particulate matter should be minimized and controlled**, independent of type.”

Tunnistettava toivotut ja ei-toivotut partikkelit, sekä ulkoiset ja sisäiset partikkelilähteet

Partikkelimateriaali vs. kontaminaatio

Jos partikkeleita ilmaantuu, selvitetävä niiden alkuperä



Partikkelikontaminaatio: Farmakopean testit/ohjeet

- 2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles
- 2.9.20. Particulate contamination: visible particles applies
- 5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles (*“Non-mandatory general chapter”*)

*“It is sometimes only possible to detect particles during storage, i.e. during stability studies on the product, hence the **importance of particulate contamination monitoring using appropriate test methods, such as that described in general chapter 2.9.20 for visible particles or those described in general chapter 2.9.19 for sub-visible particles.**”*

The assessment of particles should be based on the safety considerations related to the product and the route of administration.”



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Yleinen, ei-pakollinen ohjeistava kappale: antaa tietoa näkyvien partikkeleiden (visible particles) (osin myös sub-visible particles) visuaalisesta tarkastelusta, ja niiden kontrolloinnista nestemäisissä valmisteissa
- Varsinainen testaus monografian 2.9.20. (sub-visible 2.9.19) mukaan
- Ei ole tarkoitettu täsmentämään GPM ohjeita, vaan pikemminkin toimimaan yhteistyössä GMP-ohjeiden kanssa
- Näkyvät partikkelit turvallisuusasia valmisteiden käytölle
 - Vaikkakin niiden haitallisuudesta parenteraalisissa valmisteissa on hyvin vähän kliinistä näyttöä



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Partikkelit usein hyvin satunnaisesti esiintyviä, joten näytteenotto keskeinen
 - Myös näytemäärä oltava riittävä, ja näyte edustava
- Partikkelien läsnäolo voi olla merkki systeemisestä ongelmasta valmistusprosessissa tms. => selvitettävä
- Ulkoiset lähteet (ympäristö, laitteet, pakkausmateriaalit, henkilöstö) tai sisäiset lähteet (aktiivaine/apuaineet, prosessin sivutuotteita/jäämiä, interaktiot formulaation ja pakkausmateriaalin kanssa tms.)



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Arvio partikkelien haitallisuudesta suhteutettava tuotteeseen ja annostelureittiin
- Joskus partikkelit ovat tarkoituksella mukana kuuluen valmisteeseen (esim. dispersiot, soluterapia, aktiivaine)
 - muissa tapauksissa pyrittävä minimoimaan ja tehtävä tarvittavat toimenpiteen eliminoimaan partikkelit (esimerkiksi muutetaan valmistusprosessia, koostumusta...)
- On myös suositeltavaa, että **loppukäyttäjä** tarkistaa tuotteen visuaalisesti



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Visuaalinen tarkastelu vaikeaa: opalisoivat tai viskoosit liuokset, dispersiot, värilliset liuokset tai lyofilisaatit, tai esimerkiksi värillinen tai opalisoiva säilytysastia
- Visuaalinen tarkastely myös haasteellista, jos partikkeleita on tarkoituksella valmistuksessa (soluterapia, dispersiot)
- Varmistuttava, että visuaalinen tarkastelu (tarkastaja) on riittävän kattava (kyvykäs) antamaan luotettavan tuloksen, myös tarkoin mietittävä näytteen otto, että näyte edustava



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Apuna voidaan käyttää positiivisia ja negatiivisia kontrollinäytteitä (tyypillisiä kyseisessä valmisteessa olevia partikkeleita, ja puhtas näyte)
- Operaattoreiden koulutus tärkeää, jotta vältetään turhat hylkäykset/väärät hyväksynnät (selkeät rajat hyväksynnälle)
- Näytettä tuhoamaton tutkinta tärkeää: olosuhteiden oltava hyvät, esim, riittävä valaistus, riittävän pitkä tarkasteluaika, tarkastelu erilaista taustaa vasten (musta/valkoinen)
- Näytteen tuhoavia tarkasteluja vain laatuksentarkoitukseen (QC, Quality Control): näitä esim. laimennos, läpinäkyvämpi säilytysastia jne.



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Visuaalinen testaus voi olla manuaalinen, puoliautomaattinen tai automaattinen
 - Puoliautomaattisten ja automaattisten menetelmien validointi tehtävä manuaaliseen verrattuna, vahvistetaan etukäteen mietityt hylkäämisperusteet ja näiden toimiminen (ei vääriä hyväksyntöjä/hylkäyksiä), oltava edustava näytesetti, joka kattaa tyypillisimmät näytekohdaiset kontaminaatiot
- Huomio erityisesti testausolosuhteisiin, vaikuttavat tulokseen:
 - Valaistus, tutkimusaika, suurennos (käytetäänkö ja millainen), tutkimusetäisyys, tausta, näytteen pyöritys (miten, nopeus), näytteen määrä (täyttötilavuus), pakkausmateriaali (koko, tyyppi), operaattorin ja laitteen kyvykkyys, partikkelien ominaisuudet (koko, määrä, tyyppi, kuinka heijastavat valoa)



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Tavoite täysin partikkelivapaa valmiste
 - Kuitenkin partikkelien huonon näkyvyyden ym. takia, käytännössä osa valmisteista voi sisältää partikkeleita, ja tämän vuoksi jokaiselle testille on tehtävä arvio tilastollisesta todennäköisyydestä, että partikkelit läpäisevät testin (=valvonnan jälkeen partikkeleita sisältävä valmiste hyväksytään)
- Kylmäkuivatut valmisteet: vain “kakun” näkyvä osa tarkastellaan visuaalisessa tarkastuksessa, “kakun” sisällä voi olla partikkeleita



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Laatukskontrolli (QC): yleensä manuaalisesti
- Laatukskontrolli lopputuotteesta (nestemäinen näyte)
 - Esimerkiksi lyofilisaatit liuotettuna, valmistusmenetelmä oltava sama kuin varsinaisella käyttäjällä, menetelmän minimoitava mahdolliset partikkelikontaminaatiot valmistusvaiheessa
- Statistisesti riittävä määrä näytteitä (ISO 2859-1 esimerkkejä testausprotokollasta); yksi näyte ei riittävä, käytännössä tyypillisesti esimerkiksi 10-20 näytettä (riippuen eräkoosta)
- Testaus valmisteen elinkaaren loppuun asti, osa säilyvyysseurantaan, myös rasitetuissa olosuhteissa,
 - säilyvyysseurannassa painopiste saostumisessa, agglomeraatiossa, värimuutoksissa jne, ja näiden juurisyiden selvittämisessä



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Jos kaikki valmisteyksikö testattu visuaalisesti ja laatutaso (AQL Acceptable Quality Level) on hyväksyttävä, erillistä QC testiä erän vapauttamiseksi ei välttämättä vaadita
- Kuitenkin lyofilisaateilla QC lopputuotteesta vaaditaan (visuaalinen tarkastus ja AQL tehdään kuivasta jauheesta)
- Hyväksymiskriteerit tuotespesifejä ja haastavia laatia (“nolla partikkelia” ei realistinen, ja numeeriset arvot muutenkin vaikeita)
- Jos tuote käytetään suodatettuna, varmistuttava suodattimen tehosta, kuitenkin suodattimen käyttö ei oikeuta tuotteessa olevien partikkelikontaminaatioiden hyväksymiseen (ellei erikseen perusteltua)



5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles

- Partikkelien tarkkailu perustuu todennäköisyyksiin, ja partikkelien esiintyminen on satunnaista. Tämän vuoksi on tärkeää, että kullekin tuotteelle saadaan luotua riittävän luotettava tutkimustapa, jotta voidaan parhaalla mahdollisella tavalla varmistua, että tuote on “Practically free from particles”
- Tutkimussuunnitelma
 - Visuaalinen tarkastelu kaikille yksiköille (ampulla, viali, ruisku...)
 - Hyväksyttävä laatutaso (Acceptable Quality Level, AQL) määritettävä
 - Lisäksi satunnaisia tarkastuksia
 - Referenssi ISO standardi 2859-1 tai vastaavat tilastolliset menetelmät



2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles

Parenteraalisille valmisteille

Kaksi menetelmää:

Menetelmä 1: valon kulun rajoittamiseen perustuvat testit
(määritettävä sekä partikkelikoko että niiden lukumäärä)

Menetelmä 2: mikroskooppinen tarkastelu

(Tai vaihtoehtoisesti jokin muu perusteltu menetelmä)



2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles

- Injektioille ja infuusioille suositellaan menetelmää 1
- Menetelmä 1 on haastava emulsioille, suspensioille, kolloidiliuoksille ja liposomivalmisteille
- Menetelmä 2 voi sopia sameille, viskooseille yms. valmisteille (emulsiot, kolloidit, liposomit); työläs menetelmä, tekijän vaikutus suurempi
- Erityistä tarkkuutta ilma-/kaasukuplia sisältäville näytteille
- Joskus myös laimennos (partikkelivapaalla liuottimella) voi olla tarpeen (esim. korkean viskositeetin näytteet) => tulokset suhteutettava alkuperäiseen näytteeseen
- Joskus tarpeen tehdä molemmat testit (testi 1 ja testi 2)



2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles

Menetelmä 2: näyte suodatetaan (1 μm tai pienemmän huokoskoonsuodatin) ja suodattimella olevien partikkelien määrä/koko lasketaan vertaamalla yksittäisiä partikkeleita referensseihin (10 ja 25 μm).

Puolikiinteitä/amorfisia materiaaleja ei pitäisi laskea, näillä voidaan käyttää apuna menetelmää 1

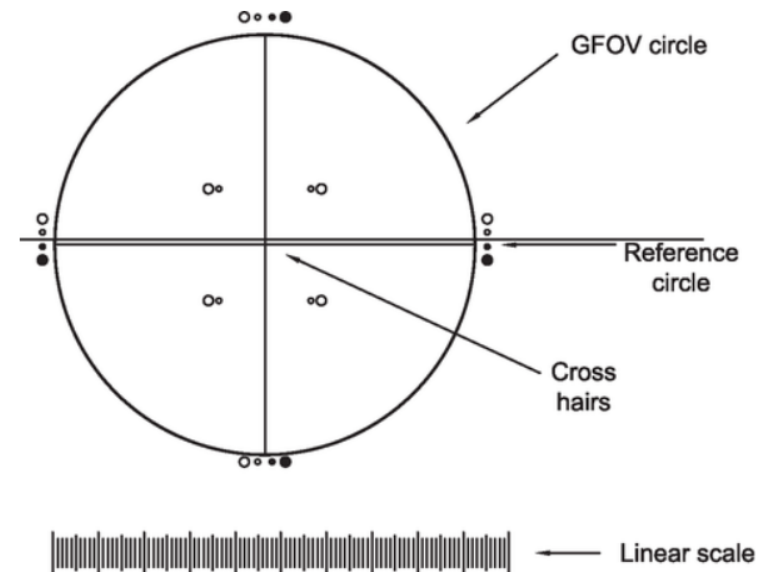


Figure 2.9.53.-1. - Circular diameter graticule



2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles

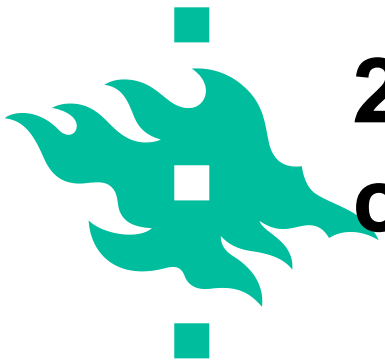
Hyväksymiskriteerit, esimerkki (testille 2 vastaavat omat arvot):

Test 1.A – Solutions for infusion or solutions for injection supplied in containers with a **nominal content of more than 100 mL**

- The preparation complies with the test if the average number of particles present in the units tested does not exceed 25 **per millilitre** equal to or greater than 10 μm and does not exceed 3 **per millilitre** equal to or greater than 25 μm .

Test 1.B – Solutions for infusion or solutions for injection supplied in containers with a **nominal content of less than 100 mL**

- The preparation complies with the test if the average number of particles present in the units tested does not exceed 6000 **per container** equal to or greater than 10 μm and does not exceed 600 **per container** equal to or greater than 25 μm .



2.9.20. Particulate contamination: visible particles

Näytettä tarkkaillaan noin 5 sekunnin ajan sekä valkoista että mustaa taustaa vasten

Haastavissa näytteissä tarkasteluaika voi olla pidempi

Etiketit ym. poistettava, jotta tarkastelu on mahdollista

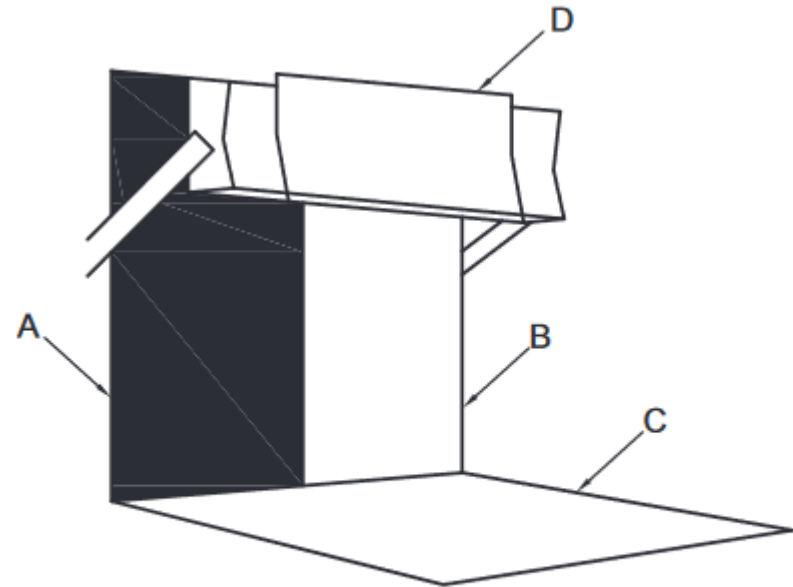


Figure 2.9.20.-1. – *Equipment for visible particles*



2.9.53. Particulate contamination: sub-visible particles in non- injectable liquid preparations

Testimenetelmät kuten monografiassa 2.9.19

Sallitut määrät käyttökohteen mukaan

“Particulate contamination should be minimised and controlled, independent of its type.”



Lopuksi

Yleisesti Farmakopean testeistä:

- Testit takaava tuotteen laadun ja potilasturvallisuuden
- Farmakopea ei aina anna tarkkoja ohjeita: tunne oma tuotteesi, ja määritä sallitut raja-arvot rationaalisesti

Partikkelimäärityksistä:

- Partikkelikontaminaation määrä minimoitava ja kontrolloitava, riippumatta lähteestä
- Erotettava sisäiset ja ulkoiset kontaminaatiot ja pyrittävä eliminoimaan ne
- Sallitut määrät perusteltava käyttökohteen mukaan (jos ei ohjeistusta)