

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Лекарственные формы для
парентерального применения**

ОФС.1.4.1.0007.15

Взамен ст. ГФ XI «Инъекционные
лекарственные формы»

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на иммунобиологические лекарственные препараты, препараты крови человека и радиофармацевтические препараты, предназначенные для парентерального применения.

Растворы для инъекций гомеопатические должны дополнительно выдерживать требования ОФС «Растворы для инъекций гомеопатические».

Лекарственные формы для парентерального применения представляют собой стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

К лекарственным формам для парентерального применения относятся:

– инъекционные и инфузионные лекарственные формы (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);

– концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;

– твердые лекарственные формы, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм (порошок; лиофилизат, в том числе «лиофилизированный порошок»);

– лекарственные формы для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

Раствор для инъекций (в том числе «гель для инъекций») – водный или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения.

Эмульсия для инъекций – эмульсия типа «масло в воде» или «вода в масле», предназначенная для инъекционного введения.

Суспензия для инъекций – суспензия, предназначенная для инъекционного введения.

В зависимости от способа введения инъекционные лекарственные формы подразделяются на подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, внутрисердечные, внутрисосудистые, субконъюнктивальные и др.

Раствор для инфузий – водный раствор для внутрисосудистого введения объёмом 100 мл и более.

Эмульсия для инфузий – эмульсия для внутрисосудистого введения типа «масло в воде» объёмом 100 мл и более.

Концентрат для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – жидкая лекарственная форма, из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную лекарственную форму.

Порошок для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – твёрдая дозированная лекарственная форма с добавлением или без вспомогательных веществ, обладающая свойством сыпучести, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

Лиофилизат (в т.ч. «лиофилизированный порошок») для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – твёрдая дозированная лекарственная форма, полученная методом лиофилизации,

предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

Лекарственные формы для имплантации – лекарственные формы, предназначенные для имплантации и высвобождающие лекарственное вещество (вещества) в течение определенного (длительного) периода времени.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Лекарственные формы для парентерального применения подвергаются стерилизации в соответствии с требованиями ОФС «Стерилизация» и указаниями фармакопейных статей.

Растворители

Вода, используемая при производстве лекарственных форм для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций».

В качестве водных растворителей, кроме воды для инъекций, можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % и др., неводных – жирные растительные масла или другие органические растворители.

Если не указано иначе в фармакопейной статье, растительные масла, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать следующим требованиям: быть прозрачными при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости. Кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления должно быть от 185 до 200, йодное число от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10 °С и иметь йодное число не превышающее 140.

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие.

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность».

Вспомогательные вещества

В состав лекарственных форм для парентерального применения могут быть добавлены антимикробные консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в фармакопейных статьях.

В качестве вспомогательных веществ, повышающих стабильность действующих веществ, используют аскорбиновую, хлористоводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат и гидрокарбонат, натрия гидроксид, калия или натрия сульфит, натрия гидросульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, динатрия эдетат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- или двузамещенные, антимикробные консерванты – метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, хлорбутанол, крезол, фенол и другие.

Количество используемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в фармакопейной статье, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, содержащих ртуть и катионные поверхностно-активные вещества – 0,01 %; для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу и фенолу – 0,5 %; для сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита и метабисульфита калия или натрия – 0,2 %.

В многодозовые лекарственные формы для парентерального применения консерванты добавляют независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда само лекарственное вещество обладает антимикробной активностью.

Лекарственные формы для парентерального применения при разовой дозе, превышающей 15 мл, за исключением специальных случаев, а также лекарственные формы для внутрисердечных, внутривенных, внутриглаз-

ных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, не должны содержать антимикробных консервантов.

Инфузионные лекарственные формы обычно должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать антимикробных консервантов.

ИСПЫТАНИЯ

Все лекарственные формы для парентерального применения должны выдерживать испытание на стерильность в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

Лекарственные формы для парентерального применения, а также фармацевтические субстанции, используемые для их приготовления, подвергают испытанию на бактериальные эндотоксины или пирогены. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

Для лекарственных форм для парентерального применения, приготовленных из сырья природного происхождения, для инъекционных и инфузионных лекарственных форм в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если это указано в фармакопейной статье, проводят испытание на аномальную токсичность в соответствии с требованиями ОФС «Аномальная токсичность».

Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для внутрисосудистого введения и полученные из фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения), подвергаются испытаниям на гистамин и/или депрессорное действие в соответствии с ОФС «Испытание на гистамин» и «Испытание на депрессорные вещества».

В жидких лекарственных формах для парентерального применения контролируют показатель «рН» в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия».

В лекарственных формах для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо проводить определение их подлинности и количественное определение с обязательным указанием верхнего и нижнего пределов содержания.

Лекарственные формы для парентерального применения должны выдерживать испытания по показателю «Механические включения», контролируемые в соответствии с требованиями ОФС «Видимые механические включения» и ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Растворы для инъекций (в том числе ***«гели для инъекций»***) дополнительно проверяют по показателям: «Прозрачность», «Цветность».

Растворы для инъекций должны быть прозрачными (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). Цветность растворов для инъекций определяют путем сравнения с эталонами в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей» или в соответствии с указаниями фармакопейных статей.

Вязкие растворы для инъекций и растворы ВМС (в том числе ***«гели для инъекций»***) дополнительно контролируют по показателю «Вязкость».

Масляные растворы для инъекций дополнительно контролируют по показателю «Плотность».

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков фазового расслоения, должны представлять собой эмульсии типа «масло в воде» и соответствовать требованиям ОФС «Эмульсии». Кроме того, эмульсии для внутрисосудистого введения дополнительно контролируют по показателю «Размер частиц». Если не указано иначе в фармакопейной статье, размер частиц не должен превышать 5 мкм.

Суспензии для инъекций должны отвечать требованиям ОФС «Суспензии».

Суспензии для инъекций дополнительно контролируют по показателям «Размер частиц», «Пройодимость через иглу», «Седиментационная устойчивость».

ИНФУЗИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Инфузионные лекарственные формы должны отвечать требованиям, предъявляемым к растворам или эмульсиям для инъекций.

На этикетках инфузионных лекарственных препаратов приводят значение теоретической осмолярности. В случае, если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, указывают среднее значение осмолярности в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Если не указано иначе в фармакопейной статье, для инфузионных лекарственных форм проводят испытание на наличие бактериальных эндотоксинов в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

КОНЦЕНТРАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ИЛИ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Концентраты перед применением разводят до указанного объема соответствующим стерильным растворителем. После разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным формам.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность» и «рН» для концентратов проводят на разведенном растворе в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье.

ПОРОШКИ И ЛИОФИЛИЗАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ИЛИ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм содержимое упаковки с лекарственным препаратом растворяют или диспергируют в подходящем стерильном растворителе непосредственно перед введением. Полученные растворы или суспензии должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций или сус-

пензиям для инъекций.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность», «рН» и «Механические включения» проводят с использованием раствора, полученного при растворении лекарственной формы в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье.

При использовании в производстве порошков или лиофилизатов органических растворителей необходимо контролировать их остаточное содержание в соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Порошки и лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм должны отвечать требованиям ОФС «Порошки».

ИМПЛАНТАТЫ

Имплантаты контролируют на соответствие требованиям ОФС «Однородность дозирования» и ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Кроме того, необходимо определять размер имплантатов и проводить испытание на высвобождение действующего вещества (веществ).

При наличии испытания на однородность дозирования испытание на однородность массы является не обязательным.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Лекарственные формы для парентерального применения выпускают во флаконах, ампулах, шприцах, картриджах или полимерной упаковке. Упаковки должны быть изготовлены из достаточно прозрачных материалов, позволяющих проводить визуальный контроль содержимого, за исключением упаковки для имплантатов и других случаев, описанных в фармакопейных статьях.

Марка стекла и укупорочных средств должны быть указаны в фармакопейной статье. Материалы, которые используются при производстве упаковок и укупорочных средств, не должны обладать токсическим действием.

Упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность лекарственных форм для парентерального применения, быть химически и физически индифферентными по отношению к лекарственному средству, сохранять его терапевтическую активность, качество и чистоту в процессе приготовления, хранения, транспортирования, реализации и использования.

Пластиковые материалы или эластомеры, используемые при производстве укупорочных средств, должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы сохранялась целостность пробки и обеспечивалась герметичность упаковки после удаления иглы.

Лекарственные формы для парентерального применения могут выпускаться в однодозовых упаковках (ампулы, картриджи или заполненные шприцы) или в многодозовых, содержащих несколько доз действующего вещества.

Объем лекарственной формы для парентерального применения в однодозовой упаковке должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л. Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для орошения, гемофильтрации, диализа или парентерального питания, освобождаются от указанного ограничения по объему.

Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для внутривенных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, должны выпускаться только в однодозовых упаковках.

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». На упаковке лекарственных форм для парентерального применения указывают

название действующих веществ и их количества, перечень названий всех вспомогательных веществ, для инфузионных растворов – дополнительно количества вспомогательных веществ. При использовании антимикробных консервантов для всех лекарственных форм для парентерального применения указывают концентрацию каждого антимикробного консерванта.

Для инфузионных растворов указывают осмолярность, при указании в фармакопейной статье – дополнительно ионный состав в ммоль/л.

Если к порошку, порошку лиофилизированному или лиофилизату, предназначенному для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм прилагается упаковка с растворителем, на этикетке упаковки должен быть указан состав растворителя.

На упаковке концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм дополнительно должно быть указано, что раствор разводят перед использованием в соответствии с инструкцией по применению.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Хранение лекарственных средств». В стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность лекарственной формы для парентерального применения в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье.