**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекарственные формы для парентерального применения** |  | **ОФС.1.4.1.0007** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0007.15** |

|  |
| --- |
|  |

Лекарственные формы для парентерального применения – стерильные жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные формы, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для введения в организм человека с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек путём инъекций, инфузий или имплантации.

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

**Классификация**

Различают следующие лекарственные формы для парентерального применения в зависимости от их агрегатного состояния:

- жидкие лекарственные формы: растворы для инъекций, суспензии для инъекций, эмульсии для инъекций; растворы для инфузий, эмульсии для инфузий; концентраты для приготовления лекарственных форм для инъекций или для инфузий; суспензии для имплантации;

- мягкие лекарственные формы: гели для инъекций, гели для подкожного введения;

- твёрдые лекарственные формы: порошки для приготовления лекарственных форм для инъекций или инфузий; лиофилизаты для приготовления лекарственных форм для инъекций или инфузий; имплантаты, включая имплантаты интравитреальные, таблетки для имплантации.

Лекарственные формы для парентерального применения офтальмологического применения могут быть предназначены для инъекций, для инфузий и для имплантации.

*Растворы для инъекций* – стерильные растворы, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани или органы или в сосудистое русло.

*Суспензии для инъекций* – стерильные суспензии, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани или органы.

*Суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением* – суспензии для инъекций, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ.

*Эмульсии для инъекций* – стерильные эмульсии типа «масло в воде», предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани или органы или в сосудистое русло.

Лекарственные формы для инъекционного введения в определенные ткани, могут быть предназначены для подкожного введения, для внутрикожного введения, для внутримышечного введения, для накожного скарификационного нанесения, для околосуставного введения, для проведения прик-теста и др.

Лекарственные формы для инъекционного введения в определенные органы, могут быть предназначены для внутриполостного введения, для внутрибрюшинного введения, для внутрипузырного введения, для внутрисуставного введения, для внутрисердечного введения, для интратекального введения, для экстраамниального введения и др.

Лекарственные формы для инъекционного введения в сосудистое русло (для внутрисосудистого введения) могут быть предназначены для внутривенного введения, для внутриартериального введения, для внутрикоронарного введения, для интралимфатического введения и др.

*Растворы для инфузий* – стерильные растворы, предназначенные для парентерального применения, путем, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в значительном объеме.

*Эмульсии для инфузий* – стерильные эмульсии типа «масло в воде», предназначенные для парентерального применения, путем, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в значительном объеме.

*Суспензии для имплантации* – стерильные суспензии, предназначенные для имплантации с целью оказания системного действия в течение продолжительного периода времени.

К мягким лекарственным формам для парентерального применения относят гели для инъекций, гели для подкожного введения.

*Гели для инъекций* – стерильные гидрофильные гели, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани и органы.

*Гели для подкожного введения* – стерильные гидрофильные гели, предназначенные для введения непосредственно под кожу.

К твердым лекарственным формам для парентерального применения относят имплантаты, таблетки для имплантации.

*Имплантаты* – стерильная твердая лекарственная форма, за исключением таблеток для имплантации, имеющая подходящие для введения в ткани тела размеры и форму, предназначенная для имплантации и высвобождающая действующее вещество в течение длительного периода времени. Как правило, вводится подкожно, в иных случаях указывается путь введения.

Имплантат интравитреальный — имплантат, предназначенный для введения в заднюю камеру глаза.

*Таблетки для имплантации* – стерильные таблетки, получаемые путем прессования, предназначенные для имплантации, обычно подкожной, с целью оказания местного или системного действия в течение продолжительного периода времени.

*Порошки для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм или лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм* – стерильные порошки или стерильные лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных форм для инъекций или для инфузий в виде восстановленных лекарственных форм путем растворения или диспергирования их в соответствующем стерильном растворителе.

*Концентраты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм* – стерильные концентраты, предназначенные для приготовления лекарственных форм для инъекций или для инфузий после разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть дозированными и недозированными.

**Особенности технологии**

Все лекарственные формы для парентерального применения должны быть стерильными.

В зависимости от физико-химических характеристик фармацевтической субстанции (субстанций) и других свойств компонентов лекарственного препарата, стерильные лекарственные формы для парентерального применения могут быть получены с использованием финишной стерилизации или без неё (в асептических условиях с соблюдением необходимых мероприятий для обеспечения стерильности).

Методы и условия стерилизации лекарственных форм для парентерального применения должны соответствовать требованиям ОФС «Стерилизация».

В качестве растворителя для получения жидких лекарственных форм для парентерального применения используют воду для инъекций, которая должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций».

В качестве водных растворителей, кроме воды для инъекций, могут быть использованы изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор декстрозы 5 % и др..

Для получения неводных растворов лекарственных препаратов для парентерального применения используют масла жирные растительные или органические растворители.

При использовании жирных растительных масел особое внимание следует обращать на внешний вид растворителя: масло должно быть прозрачным при температуре 10 °С, без запаха или почти беззапаха, а также на соответствие таких показателей качества, как кислотное число, число омыления, йодное число требованиям фармакопейной статьи, установленных для конкретного масла,

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

Для получения лекарственных форм для парентерального применения могут быть использованы вспомогательные вещества различных функциональных классов, например, обеспечивающие изотоничность лекарственного препарата относительно крови, регулирующие рН, улучшающие растворимость действующих веществ, антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы и другие вещества при надлежащем обосновании.

При этом содержание некоторых вспомогательных веществ в лекарственных препаратах для парентерального применения должно быть обосновано. Вспомогательные вещества, содержащие ртуть и катионные поверхностно-активные соединения, вещества, подобные хлорбутанолу, крезолу и фенолу, представляющие собой серы диоксид или калия или натрия сульфит, бисульфит и метабисульфит, должны использоваться в количествах, не превышающих концентраций, регламентированных соответствующими нормативными актами.

В лекарственные формы для инъекций в многодозовой упаковке антимикробные консерванты добавляют в необходимой концентрации независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда фармацевтическая субстанция обладает достаточной антимикробной активностью.

Лекарственные формы для инъекций с объемом введения в одноразовой дозе более 15 мл, при отсутствии соответствующего обоснования, а также лекарственные формы для внутриполостных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости и предназначенных для новорожденных, не должны содержать антимикробных консервантов.

Лекарственные формы для инфузий не должны содержать антимикробных консервантов и, как правило, должны быть изотоничны по отношению к крови человека.

Основа гелей для парентерального применения должна обладать вязкостью, обеспечивающей модифицированное высвобождение действующего вещества в месте введения.

При производстве лекарственных форм для парентерального применения, содержащих диспергированные частицы и представляющих собой гетерогенные, комбинированные дисперсные системы, должна быть предусмотрена технология, обеспечивающая получение и контроль частиц необходимого размера. Эмульсии для инъекций и инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который при взбалтывании должен быстро диспергироваться с образованием достаточно стабильной суспензии, чтобы обеспечить необходимую дозу введения.

При получении лекарственных препаратов, выпускаемых в виде лекарственных форм для парентерального применения, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из стерильных порошков или стерильных лиофилизатов, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций или инфузий путём растворения их в соответствующем растворителе; или приготовленными из стерильных порошков или стерильных лиофилизатов, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций путём диспергирования их в соответствующем растворителе.

Лекарственные формы для парентерального применения в виде разбавленных лекарственных форм могут быть приготовлены из концентратов, предназначенных для получения лекарственные форм для инъекций или инфузий после разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

Растворители, используемые для разведения перед применением лекарственных форм для парентерального применения в виде жидких лекарственных форм, должны выдерживать дополнительные испытания в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

Дополнительные испытания лекарственных форм для парентерального применения предусматривают в том случае, если продукты вымывания из системы упаковки и укупорки лекарственного препарата для парентерального применения могут оказать влияние на его безопасность и эффективность. При фармацевтической разработке лекарственного препарата, при изучении его стабильности, на стадии контроля технологического процесса производства для растворов для инфузий в полимерной упаковке из поливинилхлорида проводят испытание на гемолитически действующие вещества и т.п.

Упаковка лекарственных форм для парентерального применения может быть однодозовой и многодозовой.

# Испытания

Все лекарственные формы для парентерального применения должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать следующие испытания, характерные для соответствующей лекарственной формы.

Лекарственные формы для офтальмологического применения, представляющие собой растворы, суспензии, эмульсии, гели, имплантаты должны отвечать требованиям соответствующих ОФС: ОФС «Растворы», ОФС «Суспензии», ОФС «Эмульсии», ОФС «Мягкие лекарственные формы», ОФС «Имплантаты» и нормативным требованиям, указанным в фармакопейных статьях.

Лекарственные формы, представляющие собой порошки, лиофилизаты, концентраты, предназначенные для приготовления восстановленных или разбавленных лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям соответствующих ОФС: ОФС «Порошки» (исключая показатель «Размер частиц»), ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Концентраты».

Восстановленные и разбавленные лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов для инъекций и растворов для инфузий, полученные с использованием порошков, лиофилизатов или концентратов, предназначенных для их приготовления путём растворения/разведения или диспергирования, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к соответствующим лекарственным формам.

***Описание.*** Лекарственные формы для парентерального применения характеризуют, отмечая внешний вид (агрегатное состояние, форму, размеры и др.) и основные физические, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями фармакопейной статьи.

***Стерильность*.** Испытание проводят для всех лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с ОФС «Стерильность».

***Бактериальные эндотоксины или Пирогенность*.** Испытание проводят для всех лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

***Аномальная токсичность.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность» для лекарственных препаратов для парентерального применения, полученных из сырья природного происхождения; для лекарственных препаратов для инъекций и инфузий в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если имеются соответствующие указания фармакопейной статьи. Испытание не проводят при наличии соответствующего обоснования.

***Гистамин и/или Депрессорные вещества****.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Испытание на гистамин» и/или ОФС «Испытание на депрессорные вещества» для лекарственных форм для парентерального применения, предназначенных для внутрисосудистого введения и полученных из фармацевтических субстанций микробиологического или животного происхождения, которые могут обладать депрессорным действием.

***рН****.* Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой жидкие лекарственные формы непосредственно или после восстановления или разведения, гели в соответствии с ОФС «Ионометрия» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Видимые механические включения****.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных препаратах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

***Невидимые механические включения****.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

***Однородность дозирования****.* Испытание проводят для дозированных лекарственных форм и лекарственных форм в однодозовых индивидуальных упаковках в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

***Осмоляльность****.*Для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой инфузии, определяют значение осмолярности и/или осмоляльности в соответствии с ОФС «Осмолярность» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Размер частиц***. Испытание проводят, если указано в фармакопейной статье, для эмульсий для парентерального применения типа «масло в воде», в соответствии с ОФС «Размер частиц (капель) и их распределение по размерам в эмульсиях для парентерального применения» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Седиментационная устойчивость***. Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой суспензии в соответствии с ОФС «Седиментационная устойчивость», если нет других указаний в фармакопейной статье.

***Плотность***. Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой масляные растворы и эмульсии, в соответствии с ОФС «Плотность» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Вязкость***. Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой вязкие растворы, гели, эмульсии и растворы, содержащие высокомолекулярные вещества, в соответствии с ОФС «Вязкость» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Извлекаемый объем****.* Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения в соответствии ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения».

***Высвобождение******действующих веществ***. При указании в фармакопейной статье проводят определение степени высвобождения действующего вещества в среду растворения через установленные интервалы времени для лекарственных форм для парентерального применения, представляющих собой имплантаты, таблетки, суспензии и эмульсии пролонгированного высвобождения, в соответствии с методикой и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

*Таблетки для имплантации* должны соответствовать ОФС «Таблетки» (исключая показатель «Распадаемость») и нормативным требованиям, указанным в фармакопейной статье. Отсутствие показателя «Растворение» при испытании Таблеток для имплантации должно быть обосновано.

**Упаковка**

В соответствии с ОФС «Упаковка лекарственных средств».

Лекарственные формы для парентерального применения выпускают в стерильных однодозовых (ампулы, картриджи, предварительно наполненные шприцы, индивидуальная упаковка имплантатов и др.) или в многодозовых (бутылки, флаконы и др.) упаковках, герметично укупоренных, с контролем первого вскрытия.

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