

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.0.0.0000

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные препараты для парентерального применения представляют собой стерильные препараты, предназначенные для введения в организм человека с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек путём инъекций, инфузий или имплантации.

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

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

В зависимости от агрегатного состояния лекарственные препараты для парентерального применения могут быть жидкими (растворы, коллоидные дисперсии, эмульсии или суспензии), мягкими (гели) или твёрдыми (порошки, лиофилизаты, имплантаты, таблетки).

Лекарственные препараты для парентерального применения могут быть выпущены в однодозовых или многодозовых упаковках.

Выделяют несколько категорий лекарственных препаратов для парентерального применения:

- для инъекций;
- для инфузий;
- концентраты для приготовления лекарственных препаратов для инъекций и/или инфузий;

- порошки для приготовления лекарственных препаратов для инъекций и/или инфузий;
- гели для инъекций;
- имплантаты;
- интравитреальные лекарственные препараты.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Методы и условия стерилизации лекарственных препаратов для парентерального применения должны обеспечивать их стерильность и соответствие лекарственного препарата требованиям *ОФС «Стерильность»*.

Лекарственные препараты для парентерального применения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, а также исключающих контаминацию лекарственных препаратов и рост микроорганизмов (*ОФС «Методы обеспечения стерильности лекарственных препаратов»*).

Для производства жидких лекарственных форм для парентерального применения используют воду для инъекций, которая должна соответствовать требованиям к воде для инъекций нефасованной в соответствии с *ФС «Вода для инъекций»*.

Для получения неводных растворов лекарственных препаратов для парентерального применения используют масла жирные растительные (*ОФС «Масла жирные растительные»*) или органические растворители.

Растворители, используемые для разведения перед применением лекарственных препаратов для парентерального применения в виде жидких лекарственных форм, например, вода для инъекций, натрия хлорида раствор 0,9 %, раствор декстрозы 5 % и др., должны дополнительно выдерживать требования испытания в соответствии с *ОФС «Бактериальные эндотоксины»* или *ОФС «Пирогенность»*.

Для получения лекарственных форм для парентерального применения могут быть использованы вспомогательные вещества различных

функциональных классов, например, обеспечивающие изотоничность лекарственного препарата относительно крови, регулирующие pH, улучшающие растворимость действующих веществ, антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы и др. Эти вещества не должны отрицательно влиять на основное действие лекарственного препарата и, в используемых концентрациях, не должны вызывать токсичность или нежелательное местное раздражающее действие.

При разработке лекарственных препаратов для парентерального применения, в состав которых входят антимикробные консерванты необходимо подтвердить необходимость и эффективность выбранного консерванта. Методы определения и критерии эффективности консервантов должны соответствовать требованиям ОФС «*Определение эффективности антимикробных консервантов*».

Первичная упаковка для лекарственных препаратов для парентерального применения должна быть изготовлена из материалов, которые достаточно прозрачны и позволяют визуально просмотреть содержимое упаковки, за исключением имплантатов и в других обоснованных и разрешённых случаях.

Первичная упаковка для лекарственных препаратов для парентерального применения должны соответствовать требованиям раздела 1.1.2 «Упаковка, материалы упаковки и методы их анализа», если иное не обосновано. Парентеральные препараты, предназначенные для постоянного применения или парентерального питания должны нормироваться по содержанию для конкретных компонентов или элементов с учётом долгосрочной токсичности.

Лекарственные препараты для парентерального применения выпускают в стеклянной упаковке или других видах упаковки, например, полимерной или в предварительно заполненных шприцах. Герметичность первичной упаковки обеспечивают соответствующими способами, испытание на герметичность упаковки проводят при контроле технологического процесса

производства лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с требованиями *ОФС «Определение герметичности упаковки»*.

Укупорочные средства должны обеспечивать герметичность, предупреждать доступ микроорганизмов и других загрязняющих веществ и позволять извлекать часть или всё содержимое упаковки без удаления укупорочного средства. Пластиковые материалы или эластомеры, из которых изготавливают укупорочные средства, должны быть достаточно прочными и эластичными, чтобы при прохождении иглы выделялось наименьшее количество частиц, загрязняющих лекарственный препарат. Укупорочные средства первичной упаковки, содержащей несколько доз лекарственного препарата, должны быть достаточно эластичными, чтобы обеспечивать герметизацию упаковки при извлечении иглы.

Каждую первичную упаковку (флаконы, ампулы) заполняют объемом, превышающим номинальный настолько, чтобы обеспечить извлечение и введение необходимого объема лекарственного препарата (таблица 1).

Таблица 1. – Рекомендуемый объем заполнения первичной упаковки

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл	
	Невязкие растворы	Вязкие растворы
0,5	0,6	0,62
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
30,0	30,80	31,20
50,0	51,00	51,50
Более 50	На 2 % более номинального	На 3 % более номинального

Жидкие лекарственные препараты для парентерального применения должны выдерживать требования испытания на наличие видимых механических включений.

ИСПЫТАНИЯ

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 выдерживать требования, предъявляемые к соответствующим лекарственным формам.

Невидимые механические включения. Лекарственные препараты для парентерального применения должны выдерживать требования испытания на невидимые механические включения.

Растворы для инфузий и инъекционные растворы, если применимо после восстановления, должны выдерживать данное испытание. Суспензии, эмульсии и гели для инъекций должны выдерживать испытание, если иное не обосновано.

Данные требования не распространяются на лекарственные препараты, на маркировке которых указано, что они должны использоваться с применением конечного фильтра, при условии, что фильтрат выдерживает требования данного испытания.

Видимые механические включения. Лекарственные препараты для парентерального применения должны выдерживать требования испытания на видимые механические включения.

Растворы для инфузий и инъекционные растворы, если применимо после восстановления, должны выдерживать требования испытания.

Данные требования не распространяются на лекарственные препараты, на маркировке которых указано, что они должны использоваться с конечным фильтром, при условии, что фильтр обеспечивает получение раствора, выдерживающего данное испытание.

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 если это обосновано и разрешено в соответствии с ОФС «Пирогенность». Нормы для

интравитреальных лекарственных препаратов приводятся на один глаз.

Хранение. В стерильной, герметичной упаковке с контролем первого вскрытия.

Маркировка. Указывают следующие сведения:

- название и концентрацию всех добавленных антимикробных консервантов;
- если необходимо, использование конечного фильтра для раствора.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Инъекционные лекарственные препараты – стерильные растворы, коллоидные дисперсии, эмульсии или суспензии, которые обычно вводятся в виде инъекции. Их готовят путём растворения, эмульгирования или суспендирования одного или нескольких действующих веществ и вспомогательных веществ в воде для инъекций, или в подходящей неводной жидкости, или в смеси этих растворителей. Неводные растворители могут быть нестерильными, при соответствующем обосновании.

Растворы для инъекций в соответствующих условиях наблюдения должны быть прозрачными, если иное не обосновано, и выдерживать требования испытаний на механические включения.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Многодозовые лекарственные препараты. Многодозовые водные инъекционные лекарственные препараты содержат антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных препаратов, обладающих антимикробными свойствами. При выпуске лекарственного препарата для парентерального применения в многодозовой

упаковке необходимо указывать меры предосторожности по его введению и, особенно, по хранению между отбором проб.

Антимикробные консерванты. Водные лекарственные препараты, которые готовят в асептических условиях и которые не могут быть подвергнуты конечной стерилизации, могут содержать подходящий антимикробный консервант в соответствующей концентрации.

Антимикробные консерванты не применяют, если:

– объём, вводимый в одноразовой дозе, превышает 15 мл, если иное не обосновано;

– лекарственный препарат предназначен для введения способами, где по медицинским показаниям консервант неприемлем, например, интрацестернально, эпидурально, интратекально или другим способом, имеющим доступ к спинномозговой жидкости, а также интра- или ретробульбарно.

Такие лекарственные препараты выпускают в однодозовой упаковке.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При производстве инъекционных лекарственных препаратов, содержащих дисперсные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

Однодозовые лекарственные препараты. Объём инъекционного лекарственного препарата в однодозовой упаковке должен быть достаточен для отбора и введения номинальной дозы (*ОФС «Испытание на извлекаемый объём парентеральных лекарственных препаратов»*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозирования. Эмульсии и суспензии для инъекций, поставляемые в однодозовых упаковках, должны соответствовать требованиям *ОФС «Однородность дозирования»*.

Данное испытание не проводят для лекарственных препаратов, содержащих фармацевтические субстанции растительного происхождения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Инфузионные лекарственные препараты – стерильные водные растворы, коллоидные дисперсии, эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды, обычно изотоничные плазме крови. Они преимущественно вводятся в больших объёмах более 100 мл. Лекарственные препараты для инфузий не должны содержать антимикробных консервантов.

Растворы для инфузий в соответствующих условиях наблюдения должны быть прозрачными и выдерживать требования испытаний на механические включения.

Эмульсии для инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При производстве инфузионных лекарственных препаратов, содержащих дисперсные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

Объём инфузионного лекарственного препарата в однодозовой упаковке должен быть достаточен для отбора и введения номинальной дозы при использовании обычного способа введения (ОФС «Испытание на извлекаемый объём парентеральных лекарственных препаратов»).

КОНЦЕНТРАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Концентраты для приготовления инъекций и инфузий – стерильные растворы или дисперсии, предназначенные для инъекций или инфузий после разведения. Концентраты разбавляют до указанного объёма соответствующим растворителем перед применением. После разведения они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для инъекций и инфузий.

ПОРОШКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм или лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – стерильные порошки или лиофилизаты, предназначенные для получения растворов или суспензий для парентерального применения непосредственно перед применением путём растворения или диспергирования их в соответствующем стерильном растворителе.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Однородность массы лиофилизированных лекарственных средств для парентерального применения обеспечивают в ходе внутрипроизводственного контроля за количеством раствора перед лиофилизацией.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозирования. Порошки и лиофилизаты для приготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должны соответствовать требованиям ОФС «Однородность дозирования».

Данное испытание не проводят для лекарственных препаратов, содержащих фармацевтические субстанции растительного происхождения.

Однородность массы. В соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Данное испытание не проводят, если предусмотрено проведение испытания на однородность дозирования для всех действующих веществ.

ГЕЛИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гели для инъекций представляют собой стерильные вязкоупругие (вязкоэластичные) препараты, разработанные для обеспечения модифицированного высвобождения одного или нескольких действующих веществ в месте инъекции.

ИСПЫТАНИЯ

Высвобождение действующих веществ. Проводится соответствующее испытание для подтверждения надлежащего высвобождения одного или нескольких действующих веществ.

Однородность дозирования. Гели для инъекций должны соответствовать требованиям ОФС «Однородность дозирования».

ИМПЛАНТАТЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Имплантаты представляют собой стерильные твёрдые лекарственные препараты, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму, а также высвобождение одного или нескольких действующих веществ в течение длительного периода времени. Каждая доза должна быть упакована в стерильную первичную упаковку.

ИСПЫТАНИЯ

Высвобождение действующих веществ. Проводится соответствующее испытание для подтверждения надлежащего высвобождения одного или нескольких действующих веществ.

Однородность дозирования. В соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

Однородность массы. В соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Данное испытание не проводят, если предусмотрено проведение испытания на однородность дозирования для всех действующих веществ.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Интравитреальные лекарственные препараты представляют собой стерильные парентеральные препараты, предназначенные для введения или имплантации в стекловидное тело. Они представляют собой растворы, эмульсии, суспензии или имплантаты и соответствуют требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для инъекций или имплантатов. Если не обосновано и не разрешено иное, они поставляются в одноразовых упаковках и не содержат консервантов.