

Процедуру повторюють для наступних 9 доз.

Системи резервуарів. Інгаллятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгаллятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходящого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних 2 доз.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться $(n/2)+1$ доз, де n — число доз, зазначене на етикетці. Якщо необхідно, витримують інгаллятор для видалення електростатичного заряду. Збирають 4 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, поки в контейнері не залишиться 3 дози. Якщо необхідно, витримують інгаллятор для видалення електростатичного заряду. Збирають ці 3 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

Результати. Препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 доз знаходиться в межах від 75 % до 125 % від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65 % до 135 %. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75-125 %, випробування повторюють ще для 2 інгалляторів. Не більше 3 із 30 одержаних значень можуть виходити за межі 75-125 % і жодне значення не має знаходитися за межами 65-135 %.

Якщо немає інших зазначень, ці межі можуть бути розширені, але жодне значення не має бути більшим 150 % або менше 50 % від середнього значення.

Доза дрібнодисперсних часток. Використовуючи прилад і методику, описані в статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18-прилади C, D або E), розраховують дозу дрібнодисперсних часток.

Число доз в одному інгалляторі для багатодозових інгалляторів. Один інгаллятор повністю спорожняють при попередньо визначеній швидкості потоку. Записують число доз. Загальне число випущених доз має бути не менше числа доз, зазначеного на етикетці (це випробування можна проводити одночасно з випробуванням однорідності дози, що доставляється).

N

Дозу дрібнодисперсних часток для лікарських засобів для інгаляції можна проводити також, використовуючи прилад і методику, описані в статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18.- прилад A).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Parenteralia

Вимоги цієї статті не поширюються на лікарські засоби, виготовлені з людської крові, імунологічні або радіофармацевтичні лікарські засоби. Спеціальні вимоги можуть бути введені для лікарських засобів, які використовують у ветеринарії, залежно від виду тварин, для яких вони призначені.

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби) — стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, наприклад, такі, що забезпечують ізотонічність лікарського засобу відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості лікарських засобів. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або у використовуваних концентраціях не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення.

Контейнери для лікарських засобів для парентерального застосування мають бути виготовлені з матеріалів, які досить прозорі і дозволяють візуально переглянути вміст контейнера, за винятком імплантатів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Контейнери для лікарських засобів для парентерального застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Лікарські засоби для парентерального застосування випускають у скляних контейнерах (3.2.1) або в інших, таких як пластмасові контейнери (3.2.2, 3.2.2.1 та 3.2.9), або у заздалегідь наповнених шприцах. Герметичність контейнера забезпечують відповідними способами. Закупорювальні засоби мають забезпечувати надійну ізоляцію, запобігати доступу мікроорганізмів та інших забруднень і звичайно дозволяють діставати частину або увесь вміст контейнера без видалення закупорювального засобу. Пластикові матеріали або еластомери (3.2.9), призначені для закупорювання, мають бути достатньо густими і еластичними, щоб при проходженні голки виділялася найменша кількість часток. Закупорювальні засоби для багатодозових контейнерів мають бути достатньо еластичними, щоб забезпечити герметизацію контейнера при видаленні голки.

Лікарські засоби для парентерального застосування можуть бути класифіковані як:

- ін'єкційні лікарські засоби;
- внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;
- концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- гелі для ін'єкцій; ▲
- імплантанти.

ВИРОБНИЦТВО

При розробці лікарських засобів для парентерального застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3).

Лікарські засоби для парентерального застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і росту в них мікроорганізмів, відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (5.1.1).

Вода, використовувана у виробництві лікарських засобів для парентерального застосування, має відповідати вимогам до води для ін'єкцій «in bulk», зазначеним у статті «Вода для ін'єкцій».

ВИПРОБУВАННЯ

■ **Механічні включення: невидимі частки (2.9.19).** Лікарські засоби для застосування людиною, розчини для ін'єкцій або інфузій мають витримувати випробування на механічні включення.

Для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій допустимі більш високі межі вмісту невидимих механічних часток. Випробуванню не підлягають радіофармацевтичні лікарські засоби, а також лікарські засоби, на етикетці яких зазначено, що вони мають бути використані з кінцевим фільтром, якщо було показано, що одержаний після фільтра розчин витримує випробування на механічні включення: невидимі частки.

Лікарські засоби для застосування у ветеринарії з номінальним об'ємом більше 100 мл і розчини для інфузій або ін'єкцій, вміст яких еквівалентний дозі більше 1.4 мл на 1 кг маси тіла, мають витримувати випробування на механічні включення: невидимі частки. ▲

Стерильність. (2.6.1). Лікарські засоби для парентерального застосування мають витримувати випробування на стерильність.

ЗБЕРІГАННЯ

У стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву і концентрацію кожного антимікробного консерванта;
- розчин має бути використаний спільно з фільтром, якщо необхідно;
- вільна від бактеріальних ендотоксинів або апірогена, якщо необхідно.

Ін'єкційні лікарські засоби

ВИЗНАЧЕННЯ

Ін'єкційні лікарські засоби — стерильні розчини, емульсії або суспензії. Їх готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або у підхожій неводній рідині, яка, якщо обгрунтовано, може бути не стерильною, або в суміші цих розчинників.

Розчини для ін'єкцій у відповідних умовах спостереження мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для ін'єкцій не мають виявляти ознак розшарування. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

■

Багатодозові лікарські засоби. Багатодозові водні ін'єкційні лікарські засоби містять підхожий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що виявляють достатню антимікробну дію. При випуску лікарських засобів для парентерального застосування у багатодозовому контейнері необхідно зазначити запобіжні заходи щодо його введення і особливо щодо зберігання між відбором доз.

Антимікробні консерванти. Водні лікарські засоби, які готують в асептичних умовах і які не можуть бути піддані термічній стерилізації, мають містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Антимікробні консерванти не застосовують, якщо:

- об'єм, що вводять в одноразовій дозі, перевершує 15 мл, якщо немає інших зазначень;
- лікарські засоби призначені для введення шляхом за якого за медичних підстав не припустиме застосування антимікробних консервантів, наприклад.

внутрішньоцистерних, епідуральних, інтратекальних ін'єкцій або інших ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, або інтра- або ретробульбарних ін'єкцій.▲

Такі лікарські засоби випускають в однодозових контейнерах.

ВИРОБНИЦТВО

При виробництві ін'єкційних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

▼ **Однодозові лікарські засоби.** Об'єм ін'єкційного лікарського засобу в однодозовому контейнері має бути для відбору та введення номінальної дози при звичайному методі введення (2.9.17).▲

ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Суспензії для ін'єкцій в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

Однорідність вмісту (2.9.6). Суспензії для ін'єкцій в однодозових контейнерах із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованих лікарських засобів (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для лікарських засобів, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Проводять випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або, якщо немає інших зазначень, випробування на пірогени (2.6.8). Рекомендації з граничної концентрації бактеріальних ендотоксинів зазначені в статті (2.6.14).

Лікарські засоби для застосування людиною. Лікарський засіб витримує випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або випробування на пірогени (2.6.8).

Лікарські засоби для застосування у ветеринарії. Якщо об'єм ін'єкційного лікарського засобу в одній дозі становить 15 мл або більше і доза еквівалентна 0.2 мл або більше на 1 кг маси тіла, лікарські засоби мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або випробування на пірогени (2.6.8).

Будь-які лікарські засоби. Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб вільний від бактеріальних ендотоксинів або апірогенний, лікарський засіб має витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або пірогени (2.6.8), відповідно.▲

токсинів або апірогенний, лікарський засіб має витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або пірогени (2.6.8), відповідно.▲

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби

ВИЗНАЧЕННЯ

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем. Вони звичайно ізотонічні з кров'ю. Вони переважно призначені для застосування у великих об'ємах. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби не містять ніяких антимікробних консервантів.

Розчини для внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів оцінюють у відповідних умовах спостереження, при цьому вони мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для внутрішньовенних інфузій не мають виявляти ознак розшарування.

ВИРОБНИЦТВО

При виробництві внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

Об'єм внутрішньовенного інфузійного лікарського засобу в контейнері має бути достатнім для відбору та введення номінальної дози при звичайному методі введення (2.9.17).

ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Лікарські засоби для парентерального застосування мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для випробування на пірогени вводять 10 мл лікарського засобу на 1 кг маси тіла кролика, якщо немає інших зазначень в окремій статті.▲

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів

ВИЗНАЧЕННЯ

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою сте-

рильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Концентрати розводять до зазначеного об'єму підходящою рідиною перед застосуванням. Після розведення одержаний розчин має відповідати вимогам, які ставляться до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

ВИПРОБУВАННЯ

► **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Концентрати для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів після розведення до відповідного об'єму мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), зазначені для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів. ▲

Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів

ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою тверді стерильні речовини, поміщені у контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють або прозорий, вільний від часток розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, що ставляться до внутрішньовенних інфузійних або ін'єкційних лікарських засобів, відповідно.

Ліофілізовані висушені лікарські засоби для парентерального застосування розглядають як порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

ВИРОБНИЦТВО

Однорідність вмісту і однорідність маси для ліофілізованих лікарських засобів забезпечується виробничим контролем кількості розчину до ліофілізації.

ВИПРОБУВАННЯ

► **Однорідність дозованих одиниць.** Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не

поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

Однорідність вмісту (2.9.6). Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси або з масою дозованої одиниці, що дорівнює 40 мг або менше, мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для лікарських засобів, до складу яких входить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються на речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

Однорідність маси (2.9.5). Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту діючої речовини передбачене для всіх діючих речовин.

► **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів після розчинення або диспергування у відповідному розчиннику мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), зазначені для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають спосіб приготування ін'єкції або інфузії.

Гелі для ін'єкцій

ВИЗНАЧЕННЯ

Гелі для ін'єкцій являють собою стерильні гелі, що мають відповідну в'язкість, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючих речовин на місці ін'єкції. ▲

Імпланти

ВИЗНАЧЕННЯ

Імпланти — стерильні тверді лікарські засоби, що мають підходи для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільнюють діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Вони упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

ВИРОБНИЦТВО

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують діючі, допоміжні речовини і розчинники, дозволені до медичного застосування.

Розчинники. Як водні розчинники звичайно застосовують *воду для ін'єкцій Р*, ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози або інші водні розчини.

Як неводні розчинники звичайно використовують жирні рослинні олії або інші органічні розчинники.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, рослинні олії, призначені для виготовлення ін'єкційних лікарських засобів, мають відповідати таким вимогам: кислотне число має бути не більше 0.56, йодне число має бути від 79 до 137, число омилення має бути від 185 до 200. Рослинні олії мають бути прозорі при температурі 10 °С і не повинні мати запаху і смаку згірклості.

Неомілювані речовини у рослинних оліях визначають за такою методикою: доливають 10 мл олії в колбу, поміщену на киплячу баню, додають 15 мл розчину *натрію гідроксиду Р* (1:6) і 30 мл 96 % *спирту Р*, часом перемішуючи до одержання прозорої суміші. Переносять розчин до мілкого посуду, випарюють спирт на киплячій водяній бані, змішують осад з 100 мл *води Р*. Розчин, що утворюється, має бути прозорим. За іншими показниками якості рослинні олії додатково мають відповідати вимогам, зазначеним у відповідній окремій статті.

У складі комплексного розчинника можуть бути використані спирт етиловий, гліцерин, пропіленгліколь, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловий спирт та ін.

Допоміжні речовини. Як допоміжні речовини використовують аскорбінову, хлористоводневу, винну, лимонну, оцтову кислоти, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид, натрію або калію сульфід, гідросульфід або метабісульфід, натрію тіосульфат, натрію цитрат, натрію дигідрофосфат і динатрію гідрофосфат, натрію хлорид, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, ронгаліт, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, спирт полівініловий, хлоробутанол, крезол, фенол та ін.

Кількість деяких допоміжних речовин, якщо немає інших зазначень в окремій статті, не має перевищувати таких концентрацій: для речовин, подібних до хлоробутанолу, крезолу, фенолу - 0.5 %; сірчистого ангідриду або еквівалентних кількостей сульфиту, гідросульфиту або метабісульфиту калію або натрію - 0.2 %.

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН (крім неводних і масляних розчинів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, (суспензії в однодозових контейнерах), супровідні домішки, об'єм, що витягається, стерильність, бактеріальні ендотоксини- пірогени, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють густину.

У порошках для приготування ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій додатково контролюють такі показники якості: час розчинення, втрату в масі при висушуванні або воду, однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту і/або однорідність маси.

Для проведення випробувань «Прозорість», «Кольоровість», «рН» при контролі порошоків для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів використовують розчин лікарського засобу в тому розчиннику і в тій концентрації, які зазначені в інструкції для застосування, якщо немає інших зазначень в окремій статті.



Стійкість суспензії та інші показники. Суспензії для парентерального застосування після струшування до одержання однорідної суспензії мають зберігати однорідність протягом не менше 5 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Суспензія має вільно проходити в шприц крізь голку № 0840, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Розмір часток для суспензій контролюють за методами, зазначеними в окремій статті.

Кількісне визначення. Вміст визначуваних речовин в рідких лікарських засобах для парентерального застосування виражають у грамах або міліграмах в 1 мл лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Вміст визначуваних речовин у порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій в однодозових контейнерах виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших зазначень в окремій статті.