

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0019

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Aqua ad iniectabile

Water for injections

H₂O

M_r 18,02

Вода для инъекций нефасованная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода, используемая для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

ПРОИЗВОДСТВО

Воду для инъекций получают из воды, которая соответствует требованиям качества воды, предназначенной для потребления человеком, или из воды очищенной путём:

– перегонки в аппарате, части которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла и, который оснащён эффективным устройством для предотвращения захватывания капель;

– или очистки, эквивалентной дистилляции. Подходящим является обратный осмос, который может быть однопроходным или двухпроходным в сочетании с другими подходящими методами, такими как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация.

Для всех методов производства необходимы регулярный мониторинг работы и техническое обслуживание системы. Для обеспечения надлежащего качества воды применяют валидированные процедуры, текущий контроль электропроводности, а также регулярный контроль общего органического углерода подходящим валидированным методом и микробного загрязнения.

Первую порцию воды, полученную в начале работы системы, сбрасывают.

Вода для инъекций хранится и транспортируется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих любое другое загрязнение.

Микробиологический мониторинг. Во время производства и последующего хранения применяют соответствующие меры для обеспечения надлежащего контроля и мониторинга количества микроорганизмов. Для обнаружения неблагоприятных тенденций установлено соответствующее предельное допустимое количество микроорганизмов для предупреждающих и корректирующих действий. Предельно допустимое количество аэробных микроорганизмов составляет 10 КОЕ на 100 мл. Время хранения проб должно быть обосновано. Определение проводят методом мембранной фильтрации с использованием не менее 200 мл испытуемого образца, фильтров с номинальным размером пор не более 0,45 мкм и агара R2A. Инкубируют при температуре от 30 °С до 35 °С в течение не менее пяти дней. Для асептического производства, как правило, применяют более строгие уровни тревоги (уровни предупреждения) в рамках микробиологического мониторинга.

Агар R2A

Дрожжевой экстракт	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал растворимый	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар микробиологический	15,0 г
Вода очищенная	до 1000 мл

Доводят значение рН таким образом, чтобы после стерилизации оно составляло $7,2 \pm 0,2$. Стерилизуют, нагревая в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Подготовка тест-штаммов. Готовят суспензии тест-штаммов микроорганизмов, выращенных в условиях, указанных в таблице 1, в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота» или используют стандартизированные стабильные суспензии. Выращивают каждый из бактериальных штаммов отдельно. В качестве альтернативы при приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus spizizenii* (*Bacillus subtilis*), готовят стабильную суспензию спор, а затем соответствующий объём суспензии спор используют для инокуляции. Стабильная суспензия спор может храниться при температуре от 2 °С до 8 °С в течение валидированного периода времени.

Проверка ростовых свойств питательной среды. Тестируют каждую партию готовой среды и каждую партию среды, приготовленную либо из сухой питательной среды, либо из описанных ниже компонентов. Отдельно инокулируют чашки с агаром R2A небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов, указанных в таблице 1. Инкубируют в условиях, описанных в таблице 1. Оценку полученного количества микроорганизмов проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Таблица 1 – Проверка ростовых свойств агара R2A

Микроорганизм	Приготовление тест штамма	Условия испытания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , АТСС 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275 NCTC 12924 ГКПМ 190155	Соево-казеиновый агар или соево-казеиновый бульон 30–35 °С 18–24 ч.	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °С Не более 3 дней
<i>Bacillus spizizenii</i> (<i>Bacillus subtilis</i>), АТСС 6633	Соево-казеиновый агар или соево-казеиновый бульон	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °С

NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134 NCTC 10400 DSM 347 ГКПМ 010011	30–35 °С 18–24 ч.	Не более 3 дней
--	----------------------	-----------------

Общий органический углерод. Не более 0,5 мг/л (ОФС «Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения»).

Электропроводность. Определяют электропроводность автономно или на производственной линии при следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

Кондуктометрическая ячейка:

- электроды из подходящего материала, например нержавеющей стали;
- константа ячейки обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм·см⁻¹ или путём сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константу ячейки считают подтверждённой, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм·см⁻¹ в низшем диапазоне.

Калибровка системы (кондуктометрической ячейки и кондуктометра). Калибровку проводят с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности + 0,1 мкСм·см⁻¹.

Калибровка кондуктометра. Калибровку проводят для всех используемых интервалов измерений после отсоединения ячейки электропроводности. Используют сертифицированные резисторы высокой

точности или эквивалентные приборы с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если отсоединение кондуктометрической ячейки, вмонтированной в производственную линию, невозможно, калибровка системы может быть выполнена с помощью предварительно откалиброванного прибора для измерения электропроводности с ячейкой электропроводности, расположенной рядом с калибруемой ячейкой в потоке воды.

Измерение температуры. Погрешность ± 2 °С.

МЕТОДИКА

Стадия 1

1. Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

2. Используя таблицу 2, определяют ближайшее значение температуры, не превышающее измеренную температуру. Соответствующее значение электропроводности является предельно допустимым при этой температуре. Не допускается интерполяция в случае, когда значение измеренной температуры отсутствует в таблице 2.

Таблица 2 – *Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от температуры*

Температура, °С	Электропровод- ность, мкСм·см ⁻¹	Температура, °С	Электропровод- ность, мкСм·см ⁻¹
0	0,6	55	2,1
5	0,8	60	2,2
10	0,9	65	2,4
15	1,0	70	2,5
20	1,1	75	2,7
25	1,3	80	2,7
30	1,4	85	2,7
35	1,5	90	2,7
40	1,7	95	2,9

45	1,8	100	3,1
50	1,9	–	–

3. Если измеренная электропроводность не превышает предельного значения, приведённого в таблице 2, вода для инъекций соответствует требованиям испытания на электропроводность. Если величина электропроводности превышает значение, приведённое в таблице 2, переходят к стадии 2.

Стадия 2

4. В подходящую ёмкость помещают достаточное количество воды для инъекций (100 мл или более). При необходимости регулируют температуру и, поддерживая её от 24 °С до 26 °С, начинают интенсивное перемешивание, периодически наблюдая за электропроводностью. Когда изменение электропроводности (из-за поглощения атмосферного диоксида углерода) будет меньше, чем $0,1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ за 5 мин, фиксируют это значение электропроводности.

5. Если значение электропроводности не более $2,1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$, вода для инъекций соответствует требованиям по электропроводности. Если значение электропроводности более $2,1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$, переходят к стадии 3.

Стадия 3

6. Испытание выполняют в течение примерно 5 мин после определения электропроводности на шаге 5, поддерживая температуру воды для инъекций от 24 °С до 26 °С. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор *калия хлорида* в ту же пробу (0,3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН с точностью до 0,1.

7. Используя таблицу 3, определяют предельное значение электропроводности при измеренном значении рН на шаге 6. Если измеренная электропроводность на шаге 4 стадии 2 не превышает значения, приведённого в таблице 3, определённого на шаге 6, вода для инъекций соответствует требованиям по электропроводности. Если измеренная электропроводность

превышает это значение или рН находится вне диапазона 5,0–7,0, вода для инъекций не соответствует требованиям по электропроводности.

Таблица 3 – *Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от рН*

рН	Электропроводность, мкСм·см ⁻¹	рН	Электропроводность, мкСм·см ⁻¹
5,0	4,7	6,1	2,4
5,1	4,1	6,2	2,5
5,2	3,6	6,3	2,4
5,3	3,3	6,4	2,3
5,4	3,0	6,5	2,2
5,5	2,8	6,6	2,1
5,6	2,6	6,7	2,6
5,7	2,5	6,8	3,1
5,8	2,4	6,9	3,8
5,9	2,4	7,0	4,6
6,0	2,4	–	–

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Алюминий (ОФС «Алюминий», метод 1). Не более 0,01 ppm. Испытание проводят для воды для инъекций нефасованной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл алюминия стандартного раствора 2 мкг/мл, 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Бактериальные эндотоксины (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Менее 0,25 МЕ/мл.

Вода для инъекций стерильная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода, используемая для растворения или разведения субстанций и лекарственных препаратов для парентерального применения.

Вода для инъекций нефасованная, разлитая в подходящие ёмкости, закрытая и стерилизованная нагреванием в условиях, обеспечивающих соответствие препарата испытанию на бактериальные эндотоксины. Не содержит никаких дополнительных веществ.

При визуальной проверке в подходящих условиях раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Каждая ёмкость содержит достаточное количество воды для инъекций, позволяющее набрать номинальный объём.

ИСПЫТАНИЯ

Электропроводность. Не более $25 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ для ёмкостей номинальным объёмом 10 мл и менее; не более $5 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ для ёмкостей номинальным объёмом более 10 мл.

Испытание проводят с использованием оборудования и процедуры калибровки, как описано в разделе *Вода для инъекций нефасованная*, температуру образца поддерживают от $24 \text{ }^\circ\text{C}$ до $26 \text{ }^\circ\text{C}$.

Восстанавливающие вещества. Для ёмкостей номинальным объёмом менее 50 мл: 100 мл испытуемого образца доводят до кипения с 10 мл *серной кислоты разведённой 9,8 %*, прибавляют 0,4 мл *0,02 М раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин; бледно-розовое окрашивание должно сохраниться.

Для ёмкостей номинальным объёмом, равным или превышающим 50 мл: 100 мл испытуемого образца доводят до кипения с 10 мл *серной кислоты разведённой 9,8 %*, прибавляют 0,2 мл *0,02 М раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин; бледно-розовое окрашивание должно сохраниться.

Алюминий (ОФС «Алюминий», метод 1). Не более 0,01 ppm. Испытание проводят для воды для инъекций стерильной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл алюминия стандартного раствора 2 мкг/мл, 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Сухой остаток. Не более 4 мг (0,004 %) для ёмкостей номинальным объёмом 10 мл или менее; не более 3 мг (0,003 %) для ёмкостей номинальным объёмом более 10 мл.

Выпаривают 100 мл испытуемого образца досуха на водяной бане и высушивают при температуре от 100°C до 105°C до постоянной массы.

Невидимые механические включения (ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения»). Испытуемый образец должен выдерживать испытание метода 1 или метода 3, по необходимости.

Видимые механические включения (ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах»). Должна выдерживать требования испытания на видимые механические включения.

Извлекаемый объём (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»). Не менее номинального.

Стерильность (ОФС «Стерильность»). Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Менее 0,25 МЕ/мл.