



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

**П Р И К А З**

2 мая 2026 г.

№ 147

Москва

**Об утверждении фармакопейных статей**

В соответствии со статьей 7 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить фармакопейные статьи согласно приложению к настоящему приказу.

2. Ввести в действие фармакопейные статьи, утвержденные настоящим приказом, с 29 мая 2026 года.

3. Установить, что фармакопейные статьи, утвержденные настоящим приказом, составляют приложение к Государственной фармакопее XV издания.

4. Установить, что до 29 мая 2029 года в соответствии с фармакопейными статьями, утвержденными настоящим приказом, подлежит приведению нормативная документация:

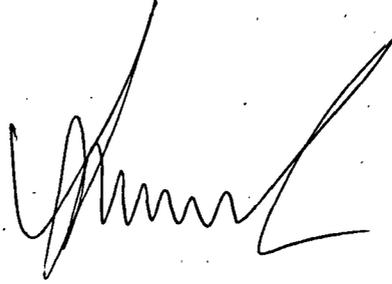
– на зарегистрированные лекарственные препараты для медицинского применения и входящие в их состав фармацевтические субстанции;

– на фармацевтические субстанции, произведенные для реализации и включенные в государственный реестр лекарственных средств;

– на лекарственные препараты для медицинского применения, заявления о государственной регистрации которых представлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации до введения в действие общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, утвержденных настоящим приказом, и на входящие в их состав фармацевтические субстанции;

— на фармацевтические субстанции, заявления о включении в государственный реестр лекарственных средств которых представлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации до введения в действие общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, утвержденных настоящим приказом.

Министр

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned between the word 'Министр' and the name 'М.А. Мурашко'.

М.А. Мурашко

ПРИЛОЖЕНИЕ

к приказу Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

от «2» марта 2026 г. № 147

**ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ**

№ п/п	Наименование фармакопейной статьи	Номер фармакопейной статьи	Примечание
<b>Фармацевтические субстанции (раздел 2)</b>			
<b>Фармацевтические субстанции минерального происхождения (раздел 2.2)</b>			
1.	Вода очищенная	ФС.2.2.0020	Взамен ФС.2.2.0020
2.	Кислород (93 %)	ФС.2.2.0037	Взамен ФС.2.2.0037
3.	Кислород медицинский жидкий	ФС.2.2.0027	Взамен ФС.2.2.0027
4.	Кислород, газ медицинский сжатый	ФС.2.2.0026	Взамен ФС.2.2.0026
<b>Биологические лекарственные средства (раздел 4)</b>			
5.	Альбумин человека	ФС.4.0001	Взамен ФС.3.3.2.0006.18
6.	Плазма вирусинактивированная человека	ФС.4.0006	Вводится впервые
7.	Плазма человека для фракционирования	ФС.4.0007	Взамен ФС.3.3.2.0001.19

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.4.0007

Взамен ФС.3.3.2.0001.19

## ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкая часть крови человека, остающаяся после отделения клеточных элементов крови, предназначенная для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека. Получают из крови с добавлением антикоагулянта методами центрифугирования или в процессе афереза.

### ПРОИЗВОДСТВО (ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ)

#### ДОНОРЫ

Для получения плазмы человека для фракционирования заготавливают плазму здоровых доноров, тщательно отобранных после медицинского обследования, лабораторных анализов крови и изучения медицинского анамнеза, у которых отсутствуют возбудители гемотрансмиссивных инфекций, в соответствии с требованиями действующих нормативных правовых документов.

**Иммунизация доноров.** Для производства специфических иммуноглобулинов при необходимости проводят иммунизацию доноров в соответствии с требованиями действующих нормативных правовых документов.

**Прослеживаемость.** Регистрацию доноров и донаций ведут таким образом, чтобы при сохранении необходимой степени конфиденциальности в отношении донора можно было бы проследить происхождение каждой индивидуальной донации крови (плазмы), включённой в пул, результаты соответствующих процедур регистрации и лабораторных испытаний.

**Лабораторные испытания.** Для каждой индивидуальной донации крови (плазмы) проводят испытания с целью контроля следующих маркёров вирусных инфекций:

– антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антигена р24 ВИЧ-1;

– поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg);

– антител к вирусу гепатита С.

Испытания проводят с использованием готовых тест-систем с подходящей чувствительностью и специфичностью, разрешённых к применению. При повторных положительных результатах испытаний донацию крови (плазмы) не используют.

### *ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ДОНАЦИИ ПЛАЗМЫ (ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЕДИНИЦЫ ПЛАЗМЫ)*

Плазму получают методом, максимально удаляющим клетки и их остатки, а также предотвращающим попадание микроорганизмов. Плазма человека для фракционирования не должна содержать антибактериальных и противогрибковых средств. Упаковка должна соответствовать установленным требованиям и быть герметичной для исключения контаминации микроорганизмами.

Если перед замораживанием объединяют две или более индивидуальные донации плазмы, процедуру проводят с использованием стерильных соединительных устройств или в асептических условиях и с использованием ранее не применявшейся упаковки.

Плазма, полученная из цельной крови или в процессе афереза и предназначенная для выделения лабильных белков (факторы свёртывания крови), должна быть заморожена в течение 24 ч после донации путём быстрого охлаждения, в подтверждённых условиях достижения температуры в ядре каждой индивидуальной донации плазмы  $-25^{\circ}\text{C}$  или ниже, не позднее 12 ч после помещения в камеру.

Плазма, полученная в процессе афереза и предназначенная для выделения стабильных белков (альбумин, иммуноглобулины), должна быть заморожена путём быстрого охлаждения в камере до температуры  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или ниже в течение 24 ч после донации.

Плазма, полученная из цельной крови и предназначенная для выделения стабильных белков (альбумин, иммуноглобулины), должна быть заморожена в камере до температуры  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или ниже в течение 72 ч с момента донации.

**Карантинизация.** Индивидуальные донации плазмы подвергаются карантинизации до повторного испытания на маркёры гемотрансмиссивных инфекций в соответствии с действующими нормативными правовыми документами. При выявлении у донора в период карантинизации или на момент истечения её срока маркёров гемотрансмиссивных инфекций, все индивидуальные донации плазмы, заготовленные от этого донора, не должны быть использованы в производстве.

*Определение белка и фактора свёртывания крови человека VIII, указанные ниже, не являются обязательными для индивидуальной донации плазмы. Они приводятся в качестве рекомендаций для надлежащей производственной практики, при этом определение фактора свёртывания крови человека VIII проводят в плазме, предназначенной для получения концентратов лабильных белков.*

*Содержание белка в индивидуальной донации плазмы зависит от содержания белка в сыворотке донора и степени разведения во время процедуры донации. Если плазма получена от подходящего донора и используется предполагаемая пропорция раствора антикоагулянта, получается общее содержание белка, соответствующее пределу 50 г/л. Если в раствор антикоагулянта собран объём крови или плазмы, меньший предполагаемого, полученная плазма не считается непригодной для объединения для дальнейшего фракционирования. Целью надлежащей производственной практики должно быть достижение предписанного предела для всех индивидуальных донаций плазмы.*

*Сохранность фактора свёртывания крови человека VIII в крови донора зависит от процедуры сбора и последующей обработки крови и плазмы. При надлежащей практике выполнения процедуры можно достичь 0,7 МЕ/мл, но индивидуальные донации плазмы с более низкой активностью могут быть пригодны для использования в производстве концентратов факторов свёртывания крови. Основная цель при производстве плазмы – это получение плазмы требуемого качества и максимальное сохранение лабильных белков.*

**Общий белок.** Не менее 50 г/л. Испытание проводят в пуле из не менее 10 единиц плазмы.

Испытуемый образец разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *R* до концентрации белка около 15 мг в 2 мл. В круглодонную центрифужную пробирку помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л натрия молибдата *R* и 2 мл смеси серной кислоты, свободной от азота *R* и воды *R* (1:30 об/об), встряхивают, центрифугируют в течение пяти минут. Декантируют надосадочную жидкость и переворачивают пробирку на фильтровальную бумагу для высушивания. Определяют азот в осадке (ОФС «Определение азота после минерализации серной кислотой») и рассчитывают содержание белка, умножая полученное значение на 6,25.

Допустимо проведение испытания биуретовым методом (ОФС «Определение белка», метод 5).

**Фактор свёртывания крови человека VIII (ОФС «Количественное определение фактора свёртывания крови человека VIII»).** Не менее 0,7 МЕ/мл. Испытание проводят в пуле из не менее 10 единиц плазмы. При необходимости размораживают испытуемый образец при температуре 37 °С. В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу фактора свёртывания крови VIII в плазме.

#### **ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА**

Замороженную плазму хранят и транспортируют в условиях, обеспечивающих поддержание температуры на уровне или

ниже  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; плазма считается пригодной для фракционирования, если во время хранения или транспортировки по случайным причинам один или несколько раз температура может подняться выше  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  при соблюдении следующих условий:

– общий период времени, в течение которого температура превышает  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , не более 72 ч;

– температура не превышает  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  более одного раза;

– температура не должна превышать  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### **ОБЪЕДИНЁННАЯ ПЛАЗМА**

Перед формированием производственного пула (загрузки) индивидуальные донации плазмы объединяют в минипулы (при необходимости) для проведения испытаний на наличие вирусных маркёров валидированными методиками.

Пулы плазмы подвергают испытанию на отсутствие HBsAg, антигена р24 ВИЧ-1, антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, антител к вирусу гепатита С методами с подходящей чувствительностью и специфичностью, и на наличие нуклеиновых кислот вирусов иммунодефицита человека, вирусов гепатитов В и С (ОФС «Методы амплификации нуклеиновых кислот»). Результаты испытаний должны быть отрицательными.

Указывают количество объединяемых индивидуальных единиц.

Испытание на наличие РНК вируса гепатита С проводят с использованием положительного контроля с 100 МЕ/мл РНК вируса гепатита С. Выявление ингибиторов проводят с использованием внутреннего контроля, приготовленного путём прибавления подходящего маркёра к испытываемому образцу. Результат испытания является достоверным лишь при условиях получения однозначно положительного результата для образца положительного контроля или получения результата с внутренним контролем, указывающим на отсутствие ингибиторов. Результат испытания на РНК вируса гепатита С должен быть отрицательным.

В качестве положительного контроля может быть использован фармакопейный стандартный образец *РНК вируса гепатита С* для испытания методом амплификации нуклеиновых кислот.

#### ОПИСАНИЕ

До замораживания – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость без видимых признаков гемолиза от светло-жёлтого до зелёного цвета.

#### ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Должна быть обеспечена прослеживаемость каждой индивидуальной донации плазмы конкретному донору.

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.4.0006

Вводится впервые

## ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА ВИРУСИНАКТИВИРОВАННАЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильная, замороженная или лиофилированная, апирогенная плазма, полученная из крови доноров одной группы крови системы АВ0. Плазму размораживают или восстанавливают перед применением, чтобы получить раствор для инфузии.

Плазма, используемая для получения плазмы человека вирусинактивированной, должна соответствовать требованиям (где применимо) ФС «Плазма человека для фракционирования».

### ПРОИЗВОДСТВО (ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ)

Индивидуальные донации плазмы охлаждают до температуры  $-30^{\circ}\text{C}$  или ниже в течение шести часов после отделения клеток и всегда в течение 24 ч после сбора донации.

Пул плазмы готовят путём объединения индивидуальных донаций плазмы одной группы крови системы АВ0.

### ИСПЫТАНИЯ ПУЛА ПЛАЗМЫ

Пул плазмы подвергают испытанию на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 иммунологическими методами с подходящей чувствительностью и специфичностью; результаты испытаний должны быть отрицательными.

**РНК вируса гепатита А** (ОФС «Методы амплификации нуклеиновых кислот»). Должна отсутствовать.

Испытание пула плазмы проводят с использованием валидированной методики амплификации нуклеиновых кислот. Испытание на наличие РНК вируса гепатита А проводят с использованием положительного

контроля с  $1,0 \cdot 10^2$  МЕ/мл РНК вируса гепатита А. Выявление ингибиторов проводят с использованием внутреннего контроля, приготовленного путём прибавления подходящего маркера к испытуемому образцу. Результат испытания является достоверным лишь при условиях получения положительного результата для образца положительного контроля и получения результата с внутренним контролем, указывающим на отсутствие ингибиторов.

В качестве положительного контроля может быть использован фармакопейный стандартный образец *РНК вируса гепатита А для испытания методом амплификации нуклеиновых кислот*.

**РНК вируса гепатита С (ОФС «Методы амплификации нуклеиновых кислот»).** Должна отсутствовать.

Испытание пула плазмы проводят с использованием валидированной методики амплификации нуклеиновых кислот. Испытание на наличие РНК вируса гепатита С проводят с использованием положительного контроля с  $1,0 \cdot 10^2$  МЕ/мл РНК вируса гепатита С. Выявление ингибиторов проводят с использованием внутреннего контроля, приготовленного путём прибавления подходящего маркера к испытуемому образцу. Результат испытания является достоверным лишь при условиях получения положительного результата для образца положительного контроля и получения результата с внутренним контролем, указывающим на отсутствие ингибиторов.

В качестве положительного контроля может быть использован фармакопейный стандартный образец *РНК вируса гепатита С для испытания методом амплификации нуклеиновых кислот*.

**РНК вируса гепатита Е (ОФС «Методы амплификации нуклеиновых кислот»).** Должна отсутствовать.

Испытание пула плазмы проводят с использованием валидированной методики амплификации нуклеиновых кислот. Испытание на наличие РНК вируса гепатита Е проводят с использованием положительного

контроля с  $3,2 \cdot 10^2$  МЕ/мл РНК вируса гепатита Е. Выявление ингибиторов проводят с использованием внутреннего контроля, приготовленного путём прибавления подходящего маркера к испытываемому образцу. Результат испытания является достоверным лишь при условиях получения положительного результата для образца положительного контроля и получения результата с внутренним контролем, указывающим на отсутствие ингибиторов.

В качестве положительного контроля может быть использован фармакопейный стандартный образец *РНК вируса гепатита Е для испытания методом амплификации нуклеиновых кислот*.

**ДНК парвовируса В 19 (ОФС «Методы амплификации нуклеиновых кислот»)**. Не более 10,0 МЕ/мкл.

Для ограничения потенциальной нагрузки парвовируса В 19 в пулах плазмы, пул плазмы также испытывают на парвовирус В 19 с использованием валидированной методики амплификации нуклеиновых кислот. Испытание на наличие ДНК парвовируса В 19 проводят с использованием положительного контроля с 10,0 МЕ/мкл ДНК парвовируса В 19. Выявление ингибиторов проводят с использованием внутреннего контроля, приготовленного путём прибавления подходящего маркера к испытываемому образцу. Результат испытания является достоверным лишь при условиях получения положительного результата для образца положительного контроля и получения результата с внутренним контролем, указывающим на отсутствие ингибиторов.

В качестве положительного контроля может быть использован фармакопейный стандартный образец *ДНК парвовируса В 19 для испытания методом амплификации нуклеиновых кислот*.

### **СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА**

Способ производства должен быть разработан таким образом, чтобы минимизировать активацию любого фактора свёртывания крови (чтобы минимизировать потенциальную тромбогенность) и включать этап или этапы,

которые, при условии подтверждения их эффективности и безопасности, инактивируют известные инфекционные патогены; если для инактивации вирусов в процессе производства используются реактивы, последующая процедура элиминации должна быть валидирована, чтобы показать, что концентрация этих реактивов снижена до приемлемого уровня и что любые остаточные компоненты, присутствующие в лекарственном препарате, не оказывают вредного воздействия на пациентов.

**Процесс инактивации.** В методе инактивации оболочечных вирусов растворителем-детергентом, используют подходящие вирусинактивирующие агенты, например, обработку комбинацией трибутилфосфата и октоксинола 10; эти реактивы впоследствии удаляют путём масляной экстракции или твёрдофазной экстракции, чтобы их количество в лекарственном препарате составляло менее 2 мкг/мл для трибутилфосфата и менее 5 мкг/мл для октоксинола 10.

Не должна содержать антимикробных консервантов.

Плазму человека вирусинактивированную после стерилизующей фильтрации в асептических условиях помещают в ёмкости и немедленно замораживают; затем она может быть подвергнута сублимационному высушиванию.

Упаковка должна соответствовать установленным требованиям и быть герметичной для исключения контаминации микроорганизмами.

## СВОЙСТВА

### *Описание*

В замороженном состоянии: прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, не содержащая после размораживания твёрдых и желеобразных частиц; в лиофилизированном состоянии: почти белый или слегка желтоватый порошок или аморфная масса.

Размораживают или восстанавливают плазму в соответствии с указаниями производителей непосредственно перед проведением идентификации, испытаний и количественного определения.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Испытание проводят методом электрофореза (ОФС «Электрофорез») в сравнении с нормальной плазмой крови человека.

Результаты испытания считают достоверными, если на электрофореграмме испытуемого раствора присутствуют те же полосы, что и на электрофореграмме раствора сравнения.

Б. Должен выдерживать требования испытания на анти-А и анти-В гемагглютинины (раздел *Испытания*).

## ИСПЫТАНИЯ

**рН** (ОФС «Потенциометрическое определение рН»). От 6,5 до 7,6.

**Осмоляльность** (ОФС «Осмоляльность и Осмолярность»). Не менее 240 мОсм/кг.

**Общий белок.** Не менее 45 г/л.

Разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *P* до концентрации около 7,5 мг белка в 1 мл. В круглодонную центрифужную пробирку помещают 2 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л натрия молибдата *P* и 2 мл смеси серной кислоты, свободной от азота *P* и воды *P* (1:30 об/об), встряхивают, центрифугируют в течение пяти минут. Декантируют надосадочную жидкость и переворачивают пробирку на фильтровальную бумагу для высушивания. Определяют азот в осадке (ОФС «Определение азота после минерализации серной кислотой») и рассчитывают содержание белка, умножая полученное значение на 6,25.

**Активированные факторы свёртывания крови** (ОФС «Активированные факторы свёртывания крови человека»). Должен выдерживать требования испытания на активированные факторы свёртывания крови.

Испытание проводят с 0,1 мл испытуемого образца вместо десятикратных и стократных разведений. Время коагуляции испытуемого образца не менее 150 с.

**Анти-А и анти-В гемагглютинины** (ОФС «*Определение анти-А и анти-В гемагглютининов*», метод 1, методика 1). Наличие гемагглютининов анти-А или анти-В соответствует указанной группе крови.

**Антитела к вирусу гепатита А** (ОФС «*Метод иммуноферментного анализа*»). Не менее 0,3 МЕ/мл.

В качестве стандартного образца может быть использован фармакопейный стандартный образец *иммуноглобулина человека против гепатита А*.

**Нерегулярные эритроцитарные антитела.** Испытуемый образец не должен содержать нерегулярные эритроцитарные антитела при испытании без разбавления методом непрямой гемагглютинации.

**Цитрат.** Жидкостная хроматография (ОФС «*Жидкостная хроматография*»).

*Испытуемый раствор.* Разводят испытуемый образец равным объёмом раствора 9 г/л *натрия хлорида Р*. Фильтруют с помощью мембранного фильтра (номинальный размер пор 0,45 мкм).

*Раствор сравнения.* 0,300 г *натрия цитрата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– *колонка:* длиной 0,3 м и внутренним диаметром 7,8 мм; заполненная *катионообменной смолой Р* с размером частиц 9 мкм;

– *подвижная фаза:* раствор 0,51 г/л *серной кислоты концентрированной Р*;

– *скорость потока:* 0,5 мл/мин;

– *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 215 нм;

– *уравновешивание колонки:* 15 мин;

– *объём вводимой пробы:* 10 мкл.

*Время удерживания:* цитрат около 10 мин.

*Предел содержания:*

– *цитрат*: не более 25 ммоль/л.

**Кальций** (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

Не более 5,0 ммоль/л.

*Условия испытания:*

– *источник*: кальциевая лампа с полым катодом с предпочтительным использованием полосы трансмиссии 0,5 нм;

– *длина волны*: 622 нм;

– *атомизация*: воздушно-ацетиленовое или ацетилен-пропановое пламя.

**Калий** (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», метод 1). Не более 5,0 ммоль/л.

Определение проводят при длине волны 766,5 нм.

**Натрий** (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», метод 1). Не более 200 ммоль/л.

Определение проводят при длине волны 589 нм.

**Вода** (ОФС «Полумикроопределение воды» или ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области») или **Потеря в массе при высушивании** (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Содержание воды должно соответствовать установленным требованиям. Испытание проводят для лиофильно высушенной плазмы.

**Стерильность** (ОФС «Стерильность»). Должен быть стерильным.

**Пирогенность** (ОФС «Пирогенность») или **Бактериальные эндотоксины** (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Должен выдерживать испытание на пирогенность или, предпочтительно при обосновании, соответствовать методу *in vitro*, например, на бактериальные эндотоксины.

Для испытания на пирогенность на 1 кг массы кролика вводят объём 3 мл.

При испытании на бактериальные эндотоксины содержание бактериальных эндотоксинов должно составлять менее 0,1 МЕ/мл.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Количественное определение фактора свёртывания крови человека VIII (ОФС «Количественное определение фактора свёртывания крови человека VIII»).**

В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу фактора свёртывания крови VIII в плазме.

Рассчитанная активность должна быть не менее 0,5 МЕ/мл. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

**Количественное определение фактора свёртывания крови человека V.** В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу фактора свёртывания крови V, плазма. Испытание проводят, как указано ниже.

Готовят не менее трёх последовательных двукратных разведений испытуемого образца, желательно в двух повторностях, от 1:10 до 1:40, с использованием *имидазольного буферного раствора pH 7,3 P*. Проводят испытание каждого разведения: смешивают 1 объём *плазменного субстрата, с пониженным содержанием фактора V P*, 1 объём разведения испытуемого образца, 1 объём *тромбопластина P* и 1 объём раствора 3,5 г/л *кальция хлорида P*; измеряют время коагуляции, прошедшее между прибавлением раствора 3,5 г/л *кальция хлорида P* и появления первых признаков образования фибрина, которое наблюдают визуально или с помощью подходящего прибора.

Аналогично определяют время коагуляции четырёх двукратных (от 1:10 до 1:80) разведений стандартной плазмы крови человека в *имидазольном буферном растворе pH 7,3 P*.

Проверяют достоверность результатов испытания и рассчитывают активность испытуемого образца общепринятыми статистическими методами

(ОФС «Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств»).

Рассчитанная активность должна быть не менее 0,5 МЕ/мл. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

**Количественное определение фактора свёртывания крови человека XI (ОФС «Количественное определение фактора свёртывания крови человека XI»).**

В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу фактора свёртывания крови XI в плазме.

Рассчитанная активность должна быть не менее 0,5 МЕ/мл. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

В качестве стандартного образца в вышеуказанных испытаниях может быть использован фармакопейный стандартный образец факторов свёртывания крови V, VIII, XI и XIII плазмы.

**Количественное определение протеина С человека (ОФС «Количественное определение протеина С человека»).**

В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу протеина С в плазме.

Рассчитанная активность должна быть не менее 0,7 МЕ/мл. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

**Количественное определение протеина S человека (ОФС «Количественное определение протеина S человека»).**

В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по международному стандартному образцу протеина S плазмы.

Рассчитанная активность должна соответствовать установленным требованиям. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

**Количественное определение ингибитора плазмينا человека ( $\alpha_2$ -антиплазмينا) (ОФС «Количественное определение ингибитора плазмينا человека»).**

В испытании используют стандартную плазму крови человека, калиброванную по нормальной плазме человека.

Одна единица ингибитора плазмينا человека равна активности 1 мл нормальной плазмы человека. Нормальную плазму человека готовят путём объединения единиц плазмы не менее чем от 30 доноров и хранят при температуре  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  или ниже.

Рассчитанная активность должна быть не менее 0,2 ЕД/мл. Доверительный интервал ( $P=0,95$ ) рассчитанной активности должен быть не менее 80 % и не более 120 % от заявленной активности.

**Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).** Применяют прибор, подходящий для измерения времени коагуляции, или проводят испытание с помощью инкубационных пробирок, помещённых в водяную баню при температуре  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Помещают в каждую пробирку 0,1 мл испытуемого образца и 0,1 мл подходящего АЧТВ реактива (содержащего фосфолипид и контактный активатор), предварительно нагретых до температуры  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , и инкубируют смесь в течение рекомендуемого времени при температуре  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В каждую пробирку прибавляют 0,1 мл раствора 3,7 г/л кальция хлорида  $R$ , предварительно нагретого до температуры  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  и измеряют время, прошедшее между прибавлением раствора 3,7 г/л кальция хлорида  $R$  и появления первых признаков образования фибрина, которое наблюдают визуально или с помощью подходящего прибора. Объёмы указанных выше реактивов могут быть скорректированы для используемого АЧТВ реактива и прибора. Время коагуляции соответствует установленным требованиям.

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0026

## КИСЛОРОД, ГАЗ МЕДИЦИНСКИЙ СЖАТЫЙ

*Oxygenium, gasum medicinale compressum*

Oxygen, compressed medicinal gas

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кислород, газ медицинский сжатый (газ сжатый) получают газификацией субстанции кислорода медицинского жидкого или низкотемпературной ректификацией из атмосферного воздуха.

*Содержание:* не менее 99,5 % кислорода ( $O_2$ ;  $M_r$  32,00).

Отбор проб производят из баллона, находящегося в вертикальном положении. Пробу кислорода из баллона отбирают в прибор для анализа или в пробоотборник специальной конструкции, предназначенный для отбора газов, при помощи редуктора или вентиля тонкой регулировки и соединительной трубки от точки отбора пробы до прибора или пробоотборника. Соединительную трубку и пробоотборник продувают не менее чем 10-кратным объёмом испытуемого образца.

### СВОЙСТВА

*Описание:* Бесцветный газ без запаха.

#### Примечание

Для определения запаха осторожно открывают вентиль баллона, получая умеренный ток газа.

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Определение проводят одним из методов А или Б, или В, или Г.

А. Поток испытуемого образца пропускают через склянку для промывания газов (*рисунок 1 и 2*), содержащую 30–50 мл раствора пирогаллола и от 0,1 мл до 0,15 мл раствора 1 г/л калия гидроксида *P* в течение от 15 мин до 20 мин; должна появиться тёмно-коричневая окраска.

Раствор пирогаллола. 0,5 г пирогаллола *P* растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. Перед растворением через воду пропускают аргон *P* для удаления из среды кислорода.

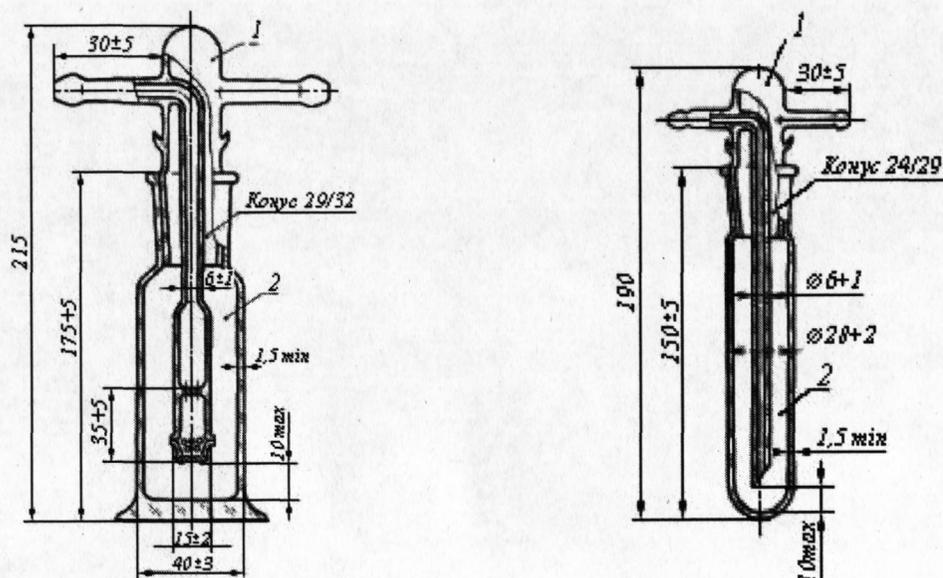


Рисунок 1 – Слянка для промывания газов *CH-1*      Рисунок 2 – Слянка для промывания газов *CH-2*

1 – насадка; 2 – сосуд.

1 – насадка; 2 – сосуд.

Б. Испытуемый образец соответствует требованиям при количественном определении (ОФС «Кислород в газах медицинских», метод 2).

В. Газовая хроматография. (ОФС «Кислород в газах медицинских», метод 3). Используют хроматограммы, полученные при количественном определении кислорода.

Требование: на хроматограмме испытуемого газа время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме газа сравнения.

Г. Испытуемый образец соответствует требованиям при количественном определении (ОФС «Кислород в газах медицинских», метод 1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Объём содержимого упаковки.** Испытание проводят после выдерживания баллона до достижения температуры кислорода в баллоне от 15 °С до 25 °С.

Давление в баллоне измеряют манометром не ниже класса точности 1,5 и не менее чем на трёх баллонах.

Объём кислорода в баллоне ( $V$ ) рассчитывают по формуле:

$$V = K_1 \cdot V_6,$$

где:  $K_1$  – коэффициент для определения объёма кислорода в баллоне (таблица 1);

$V_6$  – вместимость баллона, в литрах.

Таблица 1 – Значение коэффициента  $K_1$

Избыточное давление, МПа (кгс/см <sup>2</sup> )	Значение коэффициента $K_1$ при температуре газа в баллоне, °С		
	+15	+20	+25
13,7 (140)	0,149	0,145	0,142
14,2 (145)	0,154	0,150	0,147
14,7 (150)	0,159	0,156	0,152
15,2 (155)	0,165	0,160	0,157
15,7 (160)	0,170	0,166	0,162
16,2 (165)	0,175	0,171	0,167
16,7 (170)	0,180	0,176	0,172
17,2 (175)	0,186	0,181	0,177
17,7 (180)	0,191	0,186	0,182
18,1 (185)	0,196	0,191	0,186
18,6 (190)	0,201	0,196	0,191
19,1 (195)	0,206	0,201	0,196
19,6 (200)	0,211	0,206	0,201
20,1 (205)	0,216	0,211	0,206
20,6 (210)	0,221	0,215	0,210

Углерода диоксид. Не более 0,01 % (100 ppm об/об). Определение проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Углерода диоксид в газах медицинских».

При испытании с использованием инфракрасного анализатора калибруют прибор и устанавливают чувствительность с помощью подходящих газов сравнения.

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ:* Испытуемый образец.

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,01 % (100 ppm) углерода диоксида в кислороде.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: из нержавеющей стали или стекла длиной 2 м и внутренним диаметром 1 мм, заполненная сополимером дивинилбензол-винилпирролидона с размером частиц 152–178 мкм;

– газ-носитель: гелий для хроматографии P;

– скорость потока: 10 мл/мин;

– температура:

– колонки 70–80 °С;

– детектора 70–80 °С;

– детектор: термокондуктометрический;

– объём вводимой пробы: 250 мкл петлевой инжектор;

– время хроматографирования: 5 мин.

*Порядок элюирования веществ:* суммарный пик кислорода и азота, углерода диоксид.

*Пригодность хроматографической системы (газ сравнения):*

– разрешение: не менее 1,5 между суммарным пиком кислорода и азота и пиком углерода диоксида;

– повторяемость:

– относительное стандартное отклонение площади пика углерода диоксида не более 10 % для 6 повторных вводов газа сравнения;

– относительное стандартное отклонение времени удерживания углерода диоксида не более 2 % для 6 повторных вводов газа сравнения.

Содержание углерода диоксида в объёмных процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot P}{S_0},$$

где:  $S_1$  – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме испытуемого газа;

$S_0$  – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме газа сравнения;

$P$  – содержание углерода диоксида в газе сравнения, %.

**Углерода монооксид.** Не более 0,0005 % (5 ppm об/об). Определение проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Углерода монооксид в газах медицинских».

При испытании с использованием инфракрасного анализатора калибруют прибор и устанавливают чувствительность с помощью подходящих газов сравнения.

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец.

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,0005 % углерода монооксида и 0,0015 % метана в кислороде.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: из нержавеющей стали или стекла длиной 2 м и внутренним диаметром 1 мм, заполненная углеродным молекулярным ситом с размером частиц 152–178 мкм;

– газ-носитель: сухой воздух;

– скорость потока: 10 мл/мин;

– температура:

– колонки 70–80 °С;

– детектора 70–80 °С;

– детектор: термохимический;

– объём вводимой пробы: 250 мкл петлевой инжектор;

– время хроматографирования: 5 мин.

*Порядок элюирования веществ:* кислород, углерода монооксид, метан.

*Пригодность хроматографической системы (газ сравнения):*

– разрешение: не менее 1,5 между пиками кислорода и углерода монооксида;

– повторяемость:

– относительное стандартное отклонение площади пика углерода монооксида не более 10 % для 6 повторных вводов газа сравнения;

– относительное стандартное отклонение времени удерживания углерода монооксида не более 2 % для 6 повторных вводов газа сравнения.

Содержание углерода монооксида в объёмных процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot P}{S_0},$$

где:  $S_1$  – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме испытуемого газа;

$S_0$  – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме газа сравнения;

$P$  – содержание углерода монооксида в газе сравнения, %.

**Водяные пары.** Не более 0,009 % (90 ppm). Испытание проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Вода в газах медицинских».

**Газообразные кислоты и основания.** Если применимо, проводят испытание с использованием оборудования указанного на рисунках 1, 2, 3 и 4.

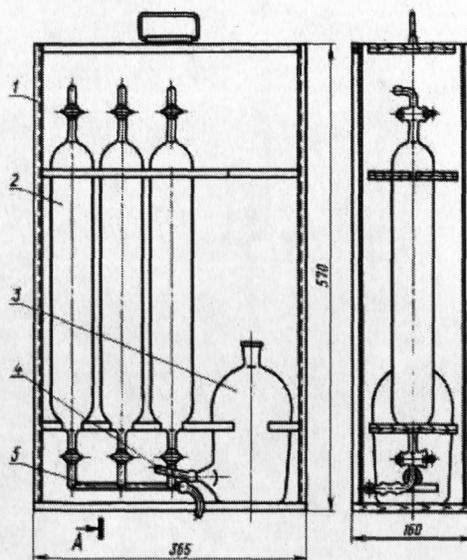
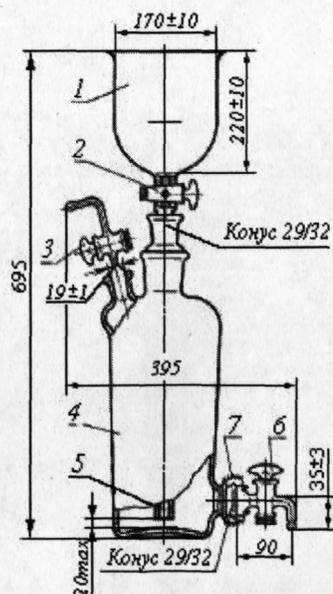


Рисунок 3 – Склянка с тубусом  
1 – воронка; 2 – пробка стеклянная;

Рисунок 4 – Прибор для отбора проб  
газа

3 – газоотводная трубка с краном; 1 – футляр; 2 – пипетка; 3 – склянка;  
4 – склянка; 5 – переходник; 4 – трубка резиновая; 5 – гребёнка  
6 – кран нижнего тубуса типа K1X-40-4,0; 7 – пружина.  
распределительная.

В три заранее пронумерованные склянки для промывания газов наливают по 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и прибавляют в каждую из них по 0,15–0,2 мл 2 г/л метилового красного *P* в этаноле (60 %) *P*. Затем к раствору в склянке № 2 прибавляют 0,2 мл хлороводородной кислоты разбавленной *P1*, а к раствору в склянке № 3 – 0,4 мл той же кислоты.

Через раствор в склянке № 2 пропускают 2000 см<sup>3</sup> испытуемого образца в течение от 30 мин до 35 мин.

Розовая окраска раствора в склянке № 2 должна сохраниться, в отличие от раствора в склянке № 1, окрашенного в жёлтый цвет, и должна быть не интенсивнее розовой окраски раствора в склянке № 3.

**Озон и другие газы-окислители.** Если применимо, проводят испытание с использованием оборудования указанного в испытании *Газообразные кислоты и основания* раздела *Испытания*.

2000 см<sup>3</sup> испытуемого образца пропускают через склянку для промывания газов в течение от 30 мин до 35 мин, которая содержит 100 мл свежеприготовленного крахмала раствора с калия йодидом *P* и 0,05 мл уксусной кислоты ледяной *P*.

Полученный раствор должен оставаться бесцветным.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят подходящим методом в соответствии с *ОФС «Кислород в газах медицинских»*.

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 99,5 % кислорода и 0,5 % азота.

#### ХРАНЕНИЕ

В подходящих упаковках, отвечающих установленным требованиям, вдали от огня и источников нагрева.

*Не допускается использование несовместимых с кислородом масел и смазочных материалов.*

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0027

## КИСЛОРОД МЕДИЦИНСКИЙ ЖИДКИЙ

*Oxygenium medicinale liquidum*

Oxygen, liquid medicinal

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кислород медицинский жидкий получают низкотемпературной ректификацией из атмосферного воздуха.

Кислород медицинский жидкий является субстанцией для получения лекарственного препарата «Кислород, газ медицинский сжатый».

*Содержание:* не менее 99,5 % кислорода ( $O_2$ ;  $M_r$  32,00).

Перед отбором проб сливают от 1 л до 2 л субстанции для охлаждения и промывки коммуникаций; затем в криогенный сосуд наливают 5 л субстанции кислорода медицинского жидкого. Из этого объёма отбирают испытуемые образцы для последующих испытаний.

### СВОЙСТВА

*Описание:* светло-голубая жидкость без запаха.

Примечание.

После испарения испытуемого образца, отобранного для определения воды и механических примесей, в колбе не должно быть запаха.

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Испытуемый образец соответствует требованиям при количественном определении (ОФС «Кислород в газах медицинских», метод 2).

Б. 250 мл испытуемого образца помещают в колбу установки для отбора кислорода медицинского жидкого (рисунок 1). Колба должна быть помещена в ёмкость со шлаковой ватой, охлаждённой кислородом жидким. Колбу закрывают пробкой с двумя отводными трубками. К короткой трубке с

зажимом присоединяют через редуктор баллон с азотом. При открытом зажиме к длинной трубке присоединяют изготовленный из трубы МЗ-М-3×0,5 длиной 500 мм змеевиковый испаритель (рисунок 2), который погружён в сосуд с водой, нагретой до температуры от 50 °С до 60 °С. Прикрывая зажим, регулируют скорость поступления кислорода медицинского жидкого в испаритель.

Поток испытуемого образца пропускают в течение от 15 мин до 20 мин через склянку для промывания газов, содержащую от 30 мл до 50 мл пирогаллола раствора и от 0,1 мл до 0,15 мл раствора 100 г/л калия гидроксида *P*; должна появиться тёмно-коричневая окраска.

*Пирогаллола раствор.* 0,5 г пирогаллола *P* растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. Перед растворением через воду пропускают аргон *P* для удаления из среды кислорода.

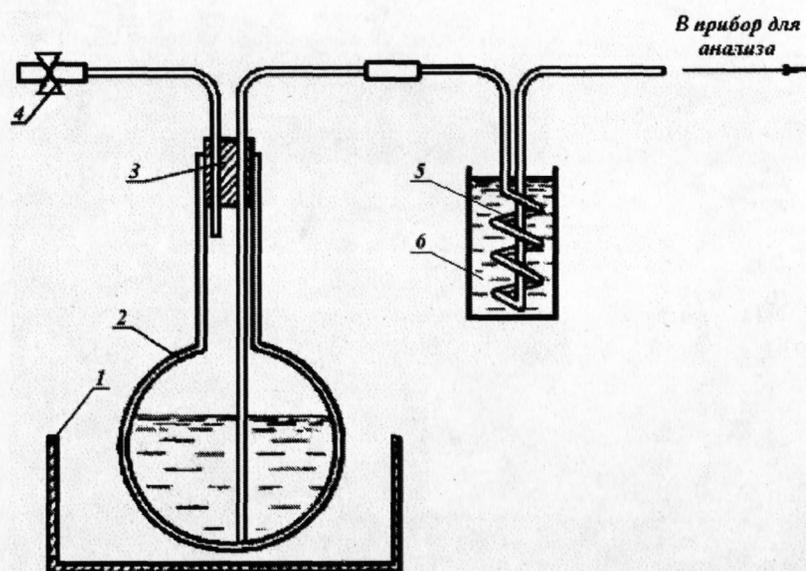


Рисунок 1 – Установка для отбора кислорода медицинского жидкого  
1 – ёмкость со шлаковой ватой; 2 – колба стеклянная типа К-2 500-34 ТС; 3 – пробка с двумя отводными трубками; 4 – зажим; 5 – змеевиковый испаритель; 6 – сосуд с водой.

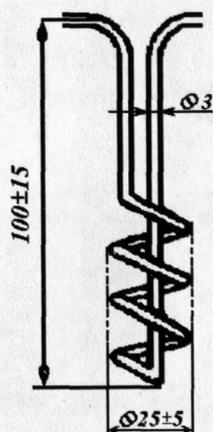


Рисунок 2 – Змеевиковый испаритель

## ИСПЫТАНИЯ

**Углерода диоксид.** Не более 3 мл/л.

Определение проводят в установке для определения углерода диоксида (рисунок 3), включающей стеклянный испаритель (рисунок 4) или колбу типа П-2-500-34 ТС, змеевиковый конденсатор (рисунок 5), сосуд Дьюара стеклянный вместимостью 500 мл и абсорбер (рисунок 6) (вместо адсорбера возможно использование склянок для промывания газов типа СН-1-100 или СН-2-100).

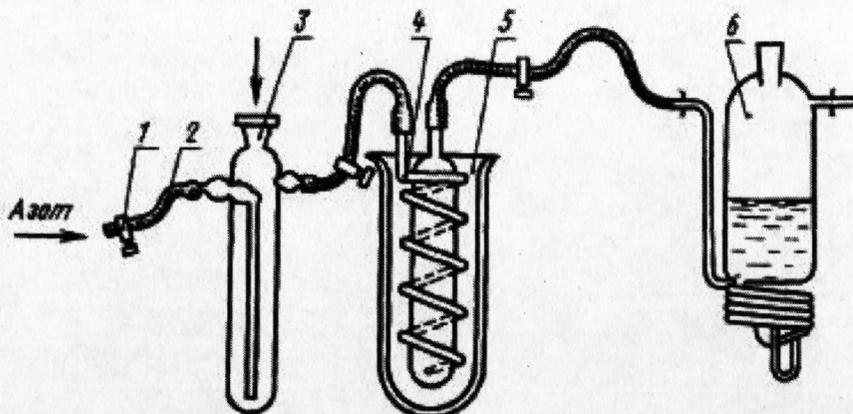


Рисунок 3 – Установка для определения углерода диоксида

1 – зажим; 2 – резиновая трубка; 3 – испаритель; 4 – змеевиковый конденсатор; 5 – сосуд Дьюара с кислородом медицинским жидким; 6 – абсорбер.

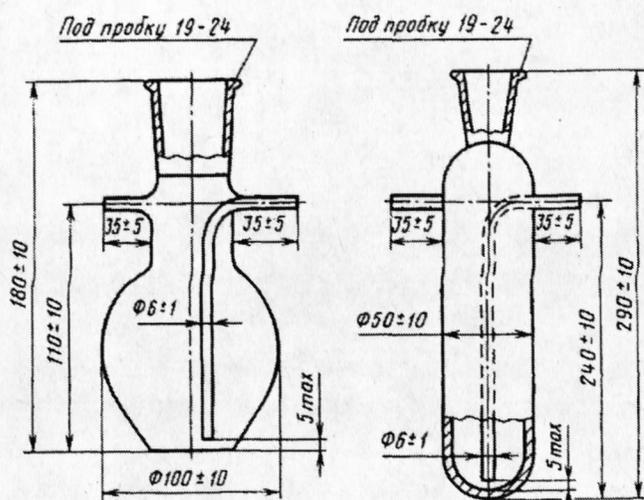


Рисунок 4 – Пробоотборники - испарители

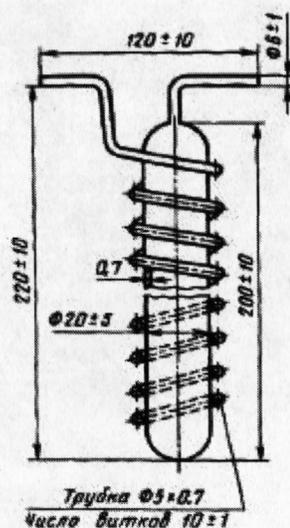


Рисунок 5 – Змеевиковый конденсатор

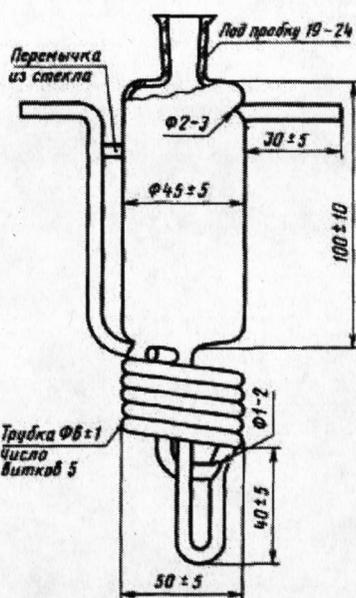


Рисунок 6 – Абсорбер

Бария гидроксида 0,005 М раствор. 1,75 г бария гидроксида Р и 0,35 г бария хлорида Р помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют в 200 мл – 300 мл горячей воды, свободной от углерода диоксида, Р. Раствор охлаждают, доводят объём раствора водой, свободной от углерода диоксида, Р до объёма 1000 мл, перемешивают и фильтруют в потоке азота, свободного от углерода диоксида. Раствор должен быть защищён от доступа воздуха.

К короткой трубке испарителя присоединяют змеевиковый конденсатор. По длинной трубке в испаритель вводят азот и продувают установку в течение от 5 мин до 10 мин. Затем, не прекращая тока азота, охлаждают испаритель кислородом медицинским жидким, а конденсатор погружают в сосуд Дьюара с кислородом медицинским жидким. Охлаждённую систему продувают в течение от 5 мин до 10 мин. Затем помещают в испаритель 250 мл испытуемого образца и плотно закрывают испаритель и зажим на длинной трубке.

Испытуемый образец испаряют в течение от 1,5 ч до 2 ч. При этом конденсатор должен быть полностью погружён в кислород медицинский жидкий. Углерода диоксид из испытуемого образца испаряется и затем вымораживается в конденсаторе.

После испарения всей жидкости испаритель отогревают до комнатной температуры и, открыв зажим, продувают установку слабым током азота в течение от 4 мин до 5 мин. Затем, не изменяя скорости тока азота, присоединяют к конденсатору абсорбер, в который предварительно помещают 20 мл бария гидроксида 0,005 М раствора (абсорбер можно заменить тремя склянками для промывания газов, каждая из которых содержит по 20 мл того же раствора).

Не прекращая тока азота, медленно вынимают конденсатор из сосуда Дьюара, отогревают его до комнатной температуры и дополнительно продувают установку азотом в течение 5 мин – 7 мин.

После этого раствор в абсорбере титруют в токе азота *0,01 М хлороводородной кислоты раствором* в присутствии 0,1 мл – 0,15 мл *фенолфталеина раствора Р* в качестве индикатора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание углерода диоксида в мл/л кислорода медицинского жидкого (X) вычисляют по формуле:

$$X = 0,12 \cdot 4 \cdot (V_0 - V_1),$$

где:  $V_0$  – объём *0,01 М хлороводородной кислоты раствора*, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

- $V_1$  – объём 0,01 М хлороводородной кислоты раствора, израсходованный на титрование остатка бария гидроксида 0,005 М раствора в абсорбере, мл;
- 0,12 – объём углерода диоксида, эквивалентный 1 мл бария гидроксида 0,005 М раствора, мл;
- 4 – коэффициент пересчёта результатов испытания на 1 л кислорода медицинского жидкого, равный 1000:250.

При использовании трёх склянок для промывания газов объём углерода диоксида вычисляют для каждой склянки; полученные результаты суммируют и умножают на коэффициент пересчёта, равный четырём.

За результат испытания принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, относительное расхождение между которыми не должно превышать 10 %.

**Углерода монооксид.** Не более 0,0005 % (5 ppm об/об).

Определение проводят с использованием установки для испарения кислорода медицинского жидкого (рисунок 7).

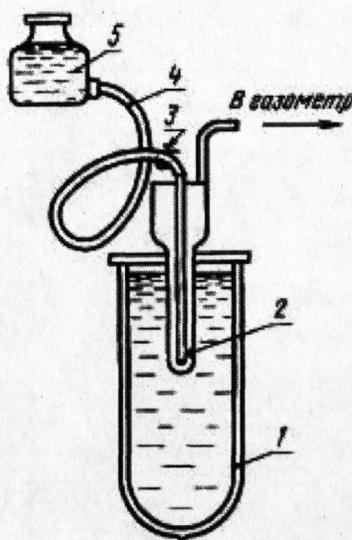


Рисунок 7 – Установка для испарения кислорода медицинского жидкого

- 1 – сосуд Дьюара; 2 – пробоотборник; 3 – зажим;  
4 – резиновая трубка; 5 – уравнивательная склянка.

Серебра нитрата аммиачный раствор 5 %. 5,0 г серебра нитрата Р растворяют в 100 мл воды дистиллированной Р. К раствору по каплям

прибавляют аммиака раствор разбавленный P1 при постоянном перемешивании до тех пор, пока осадок не будет почти (но не полностью) растворён; фильтруют. Хранят в хорошо укупореженных флаконах из тёмного стекла, в защищённом от света месте.

В охлаждённый пробоотборник отбирают от 7 мл до 8 мл испытуемого образца. К пробоотборнику присоединяют уравнительную склянку установки для испарения кислорода медицинского жидкого с *натрия хлорида насыщенным раствором Р*. Закрыв зажим, испаряют испытуемый образец в газометр, наполненный *натрия хлорида насыщенным раствором Р*. После полного испарения открывают зажимы и вытесняют с использованием уравнительной склянки остаток газа из пробоотборника в газометр *натрия хлорида насыщенным раствором Р*.

Через 30 мин из газометра отбирают пробу для проведения испытания. Для вытеснения остатка газов в газометр вместо *натрия хлорида насыщенным раствором Р* можно использовать азот. При этом пробоотборник продувают азотом в количестве не более 100 мл.

Испытание проводят в склянке для промывания газов. Пропускают 2000 см<sup>3</sup> пробы в течение от 30 мин до 35 мин через склянку, содержащую 100 мл слабо нагретого серебра нитрата аммиачного раствора 5 %. Объём пропущенной пробы измеряют с использованием газометра или прибора для отбора проб газа, присоединённого к склянке на выходе газа.

Раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

**Ацетилен.** Должен отсутствовать.

Определение проводят в установке для определения ацетилена (рисунки 8), состоящей из пробоотборника-испарителя (рисунки 4), змеевикового конденсатора (рисунки 5), двух поглотительных сосудов (рисунки 9), сосуда Дьюара для охлаждения конденсатора и ёмкости со шлаковой ватой.

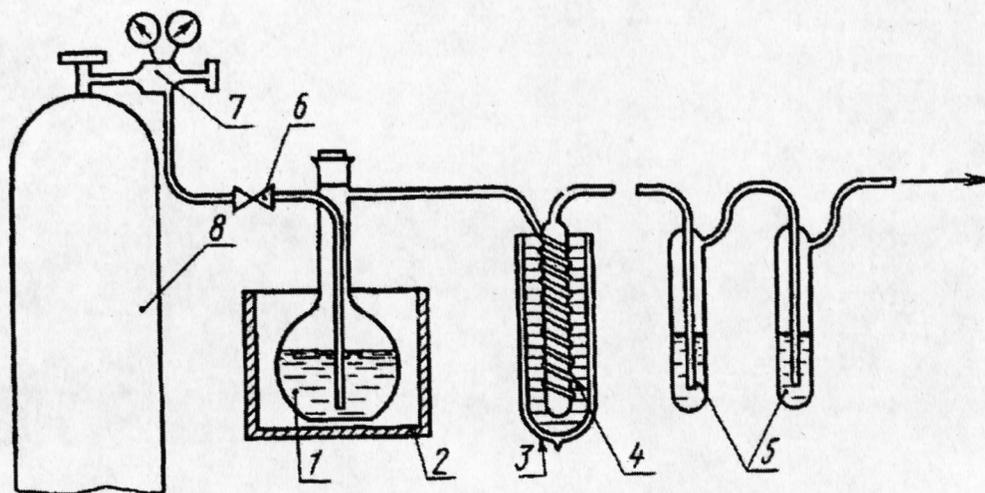


Рисунок 8 – Установка для определения ацетилена

1 – испаритель; 2 – ёмкость со шлаковой ватой; 3 – сосуд Дьюара; 4 – змеевиковый конденсатор; 5 – поглотительные сосуды; 6 – зажим; 7 – редуктор; 8 – баллон с азотом.

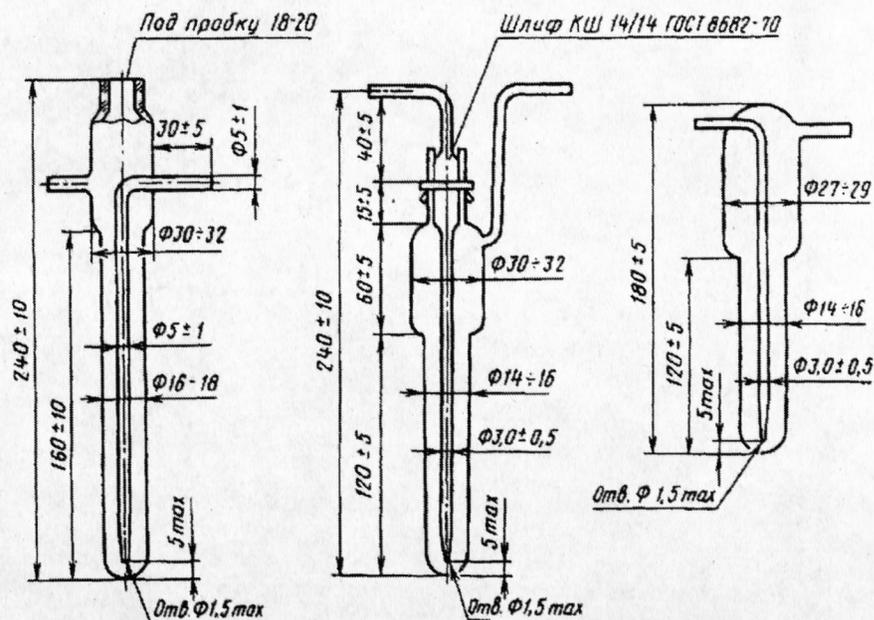


Рисунок 9 – Поглотительные сосуды

Меди(II) сульфата раствор. 34,6 г меди(II) сульфата пентагидрата *P* растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объём раствора до 1000 мл тем же растворителем.

Гидроксиламина гидрохлорида раствор. 28 г гидроксиламина гидрохлорида *P* растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объём раствора до 250 мл тем же растворителем.

*Желатина раствор.* 2 г желатина *P* растворяют при нагревании в 100 мл воды дистиллированной *P*. Срок годности раствора – 7 сут.

*Поглотительный раствор.* 150 мл меди(II) сульфата раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 23,4 мл аммиака раствора концентрированного *P* и 230 мл гидроксиламина гидрохлорида раствора; раствор в колбе обесцвечивается. К полученному раствору прибавляют 45 мл желатина раствора, 330 мл этанола (96 %) *P* и доводят объём раствора водой дистиллированной *P* до объёма 1000 мл. Срок годности раствора – 24 ч.

Испаритель (плоскодонную колбу) помещают в ёмкость со шлаковой ватой, охлаждённой кислородом жидким или азотом жидким. В случае использования цилиндрического испарителя его обёртывают стеклотканью, которую охлаждают кислородом жидким или азотом жидким.

В испаритель помещают 250 мл испытуемого образца и плотно закрывают испаритель резиновой пробкой с двумя отводными трубками. Короткую отводную трубку присоединяют к змеевиковому конденсатору, длинную трубку с присоединённой к ней резиновой трубкой закрывают зажимом. Конденсатор погружают в сосуд Дьюара с кислородом жидким (для охлаждения конденсатора, как правило, используют испытуемую субстанцию – кислород медицинский жидкий).

Испытуемый образец испаряют в течение от 1,5 ч до 2 ч. Ацетилен, испаряясь и, поступая в конденсатор, вымораживается. При испарении необходимо следить, чтобы конденсатор был погружён полностью в кислород жидкий. После испарения испытуемого образца испаритель и конденсатор продувают в течение от 8 мин до 10 мин медленным током азота (1–2 пузырька в секунду) для удаления остатка кислорода. При этом азот вводят через длинную трубку испарителя при открытом зажиме.

Затем присоединяют к конденсатору в потоке азота последовательно два поглотительных сосуда, в каждый из которых предварительно помещают по 10 мл поглотительного раствора. Второй сосуд является контрольным.

Не прекращая тока азота, вынимают конденсатор из сосуда Дьюара с кислородом медицинским жидким и отогревают конденсатор до комнатной температуры. Скорость поступления газа в поглотительные сосуды должна быть не более 1–2 пузырьков в секунду.

Раствор в контрольном поглотительном сосуде (второй сосуд) не должен окрашиваться; при появлении окраски, необходимо, уменьшить скорость поступления газа в поглотительные растворы. После отогрева конденсатора до комнатной температуры дополнительно продувают систему медленным потоком азота в течение от 5 мин до 8 мин.

Раствор в поглотительном сосуде должен остаться бесцветным, что свидетельствует об отсутствии ацетилена.

**Газообразные кислоты и основания.** Если применимо, испытание проводят с использованием оборудования указанного в испытании *Углерода монооксид* раздела *Испытания*.

В три заранее пронумерованные склянки для промывания газов наливают по 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и прибавляют в каждую из них от 0,15 мл до 0,2 мл 2 г/л метилового красного *P* в этаноле (60 %) *P*. Затем к раствору в склянке № 2 прибавляют 0,2 мл хлороводородной кислоты разбавленной *P1*, а к раствору в склянке № 3 – 0,4 мл той же кислоты.

Через раствор в склянке № 2 пропускают 2000 см<sup>3</sup> испытуемого образца в течение от 30 мин до 35 мин.

Розовая окраска раствора в склянке № 2 должна сохраниться, в отличие от раствора в склянке № 1, окрашенного в жёлтый цвет, и должна быть не интенсивнее розовой окраски раствора в склянке № 3.

**Масло.** Должно отсутствовать.

Если применимо, проводят испытание. В сухую обезжиренную колбу помещают 1000 мл испытуемого образца. Медленно испаряют кислород медицинский жидкий и отогревают колбу до комнатной температуры. В колбу последовательно помещают 2 мл эфира *P* и 2 мл уксусной кислоты ледяной *P*;

омывают дно и стенки колбы. Полученный раствор выливают в пробирку для испытания.

К раствору в пробирке прибавляют 5 мл *воды дистиллированной Р*. В качестве раствора сравнения используют *воду дистиллированную Р*.

Полученный раствор через 5 мин должен быть прозрачным.

**Озон и другие газы-окислители.** Должны отсутствовать.

Если применимо, испытание проводят с использованием оборудования указанного в испытании *Углерода монооксид* раздела *Испытания*.

2000 см<sup>3</sup> испытываемого образца пропускают через склянку для промывания газов в течение от 30 мин до 35 мин, которая содержит 100 мл свежеприготовленного *крахмала раствора с калия йодидом Р* и 0,05 мл *уксусной кислоты ледяной Р*.

Полученный раствор должен быть бесцветным.

**Вода и механические примеси.** Должны отсутствовать.

Определение проводят в пробе кислорода медицинского жидкого, отобранной в испытании *Масло* раздела *Испытания*. В сухую обезжиренную колбу помещают 1000 мл испытываемого образца. Затем после испарения 1000 мл кислорода медицинского жидкого колбу отогревают до комнатной температуры и осматривают внутреннюю поверхность колбы. На ней не должно наблюдаться твёрдых частиц и капель воды.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят подходящим методом в соответствии с *ОФС «Кислород в газах медицинских»*.

## ХРАНЕНИЕ

В подходящих упаковках, отвечающих установленным требованиям, вдали от огня и источников нагрева.

*Не допускается использование несовместимых с кислородом масел и смазочных материалов.*

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0037

## КИСЛОРОД (93 %)

*Oxygenium 93 %*

*Oxygen (93 %)*

O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> 32,00

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Содержание:* от 90,0 % (об/об) до 96,0 % (об/об) O<sub>2</sub>. Остаток состоит преимущественно из аргона и азота.

Данная фармакопейная статья распространяется на кислород (93 %) для медицинского применения. Она не распространяется на газ, полученный с помощью индивидуальных концентраторов для бытового использования.

### ПРОИЗВОДСТВО

Кислород (93 %) получают в одноступенчатых концентраторах путём адсорбционной очистки окружающего воздуха с использованием цеолитов. В процессе производства содержание кислорода непрерывно контролируется с помощью парамагнитного анализатора (ОФС «Кислород в газах медицинских»). После проектирования и установки концентратора, а также после любых изменений или существенных вмешательств, получаемый газ должен соответствовать следующим требованиям.

### СВОЙСТВА

*Описание:* Бесцветный газ.

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Испытуемый образец соответствует требованиям при количественном определении (ОФС «Кислород в газах медицинских»).

## ИСПЫТАНИЯ

Углерода диоксид. Не более 300 ppm (об/об). Определение проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Углерода диоксид в газах медицинских».

Испытание с использованием инфракрасного анализатора проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец, который фильтруют во избежание явления светорассеяния.

*Газ сравнения (а).* Кислород Р.

*Газ сравнения (б).* Смесь 7 % (об/об) азота Р1 и 93 % (об/об) кислорода Р, содержащая 300 ppm (об/об) углерода диоксида Р1.

Калибруют прибор и устанавливают чувствительность с помощью газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание углерода диоксида в испытуемом газе.

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец.

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,03 % (300 ppm) углерода диоксида в кислороде.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: из нержавеющей стали или стекла длиной 2 м и внутренним диаметром 1 мм, заполненная сополимером дивинилбензол-винилпирролидона с размером частиц 152–178 мкм;

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость потока: 10 мл/мин;

– температура:

– колонки 70–80 °С;

– детектора 70–80 °С;

– детектор: термокондуктометрический;

– объём вводимой пробы: 250 мкл петлевой инжектор;

– время хроматографирования: 5 мин.

Порядок элюирования веществ: суммарный пик кислорода и азота, углерода диоксид.

Пригодность хроматографической системы (газ сравнения):

– разрешение: не менее 1,5 между суммарными пиком кислорода и азота и пиком углерода диоксида;

– повторяемость:

– относительное стандартное отклонение площади пика углерода диоксида не более 10 % для 6 повторных вводов газа сравнения;

– относительное стандартное отклонение времени удерживания углерода диоксида не более 2 % для 6 повторных вводов газа сравнения.

Содержание углерода диоксида в объёмных процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot P}{S_0},$$

где:  $S_1$  – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме испытуемого газа;

$S_0$  – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме газа сравнения;

$P$  – содержание углерода диоксида в газе сравнения, %.

Углерода монооксид. Не более 5 ppm (об/об). Определение проводят подходящим методом в соответствии ОФС «Углерода монооксид в газах медицинских».

Определение с использованием инфракрасного анализатора проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец, который фильтруют во избежание явления светорассеяния.

*Газ сравнения (а).* Кислород  $P$ .

*Газ сравнения (б).* Смесь, содержащая 5 ppm (об/об) углерода монооксида  $P$  в азоте  $P1$ .

Калибруют прибор и устанавливают чувствительность с помощью газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание углерода монооксида в испытуемом газе.

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец.

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,0005 % углерода монооксида и 0,0015 % метана в кислороде.

*Условия хроматографирования:*

– *колонка:* из нержавеющей стали или стекла длиной 2 м и внутренним диаметром 1 мм; заполненная углеродным молекулярным ситом с размером частиц 152–178 мкм;

– *газ-носитель:* сухой воздух;

– *скорость потока:* 10 мл/мин;

– *температура:*

– колонки 70–80 °С;

– детектора 70–80 °С;

– *детектор:* термохимический;

– *объём вводимой пробы:* 250 мкл петлевой инжектор;

– *время хроматографирования:* 5 мин.

*Порядок элюирования веществ:* кислород, углерода монооксид, метан.

*Пригодность хроматографической системы (газ сравнения):*

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками кислорода и углерода монооксида;

– *повторяемость:*

– относительное стандартное отклонение площади пика углерода монооксида не более 10 % для 6 повторных вводов газа сравнения;

– относительное стандартное отклонение времени удерживания углерода монооксида не более 2 % для 6 повторных вводов газа сравнения.

Содержание углерода монооксида в объёмных процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot P}{S_0},$$

где:  $S_1$  – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме испытуемого газа;

$S_0$  – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме газа сравнения;

$P$  – содержание углерода монооксида в газе сравнения, %.

Азота монооксид и азота диоксид (ОФС «Азота монооксид и азота диоксид в газах медицинских»). Не более 2 ppm (об/об) суммарно. Определение проводят с использованием хемилюминесцентного анализатора (метод 1) или индикаторной трубки (метод 2).

Определение проводят с использованием хемилюминесцентного анализатора с учётом следующих уточнений:

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец.

*Газ сравнения (а).* Смесь 21 % (об/об) кислорода  $P$  и 79 % (об/об) азота  $P1$ , содержащая менее 0,05 ppm (об/об) азота оксида и азота диоксида.

*Газ сравнения (б).* Смесь, содержащая 2 ppm (об/об) азота диоксида  $P$  в азоте  $P1$ .

Калибруют прибор и устанавливают чувствительность с помощью газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание азота оксида и азота диоксида в испытуемом газе.

Серы диоксид. Не более 1 ppm (об/об). Определение проводят с использованием ультрафиолетового флуоресцентного анализатора (рисунок 1) или индикаторной трубки (ОФС «Индикаторные трубки»).

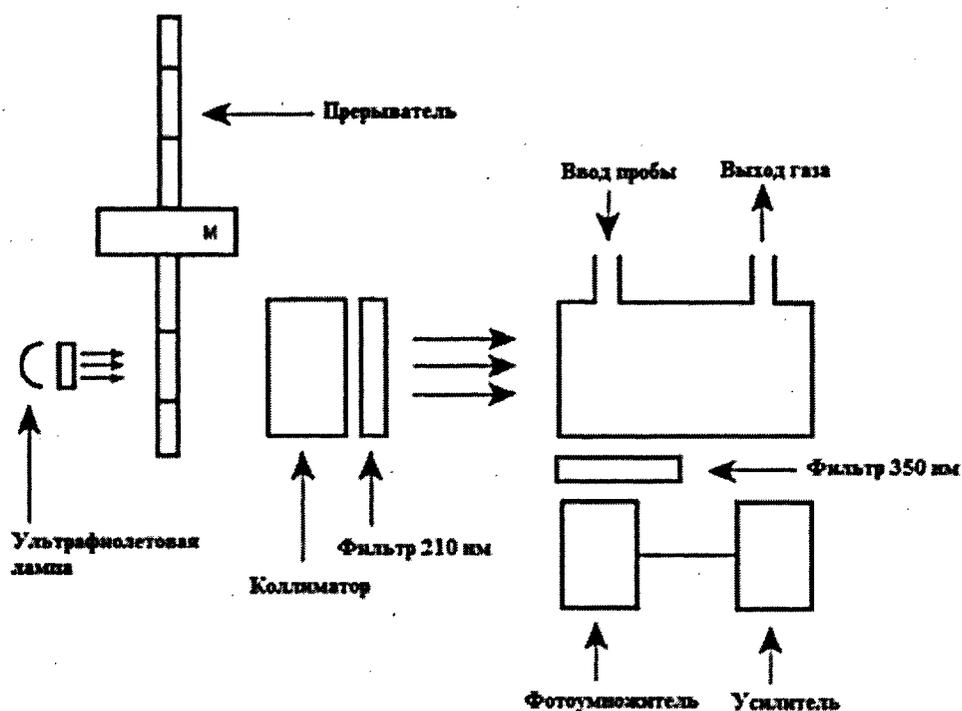


Рисунок 1 – Ультрафиолетовый флуоресцентный анализатор

Определение проводят с использованием ультрафиолетового флуоресцентного анализатора проводят с учётом следующих уточнений:

Прибор состоит из следующих компонентов:

- системы, генерирующей ультрафиолетовое излучение с длиной волны 210 нм, состоящей из ультрафиолетовой лампы, коллиматора и селективного фильтра; луч периодически блокируется прерывателем, вращающимся с высокой скоростью;
- реакционной камеры, через которую проходит испытуемый газ;
- системы, регистрирующей излучение при длине волны 350 нм, состоящей из селективного фильтра, фотоумножителя и усилителя.

*Испытуемый газ.* Испытуемый образец, который должен быть отфильтрован.

*Газ сравнения (а).* Смесь 7 % (об/об) азота P1 и 93 % (об/об) кислорода P.

*Газ сравнения (б). Смесь 7 % (об/об) азота P1 и 93 % (об/об) кислорода P, содержащая от 0,5 ppm (об/об) до 2 ppm (об/об) серы диоксида P1.*

Калибруют прибор и устанавливают чувствительность с использованием газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание серы диоксида в испытуемом газе.

**Масло.** Не более 0,1 мг/м<sup>3</sup>. Определение проводят с использованием индикаторной трубки (ОФС «Индикаторные трубки»).

**Вода** (ОФС «Вода в газах медицинских», метод 2 или 3) или **Водяные пары** (ОФС «Вода в газах медицинских», метод 4). Не более 67 ppm (об/об).

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Кислород в газах медицинских».

Испытание методом газовой хроматографии проводят с учётом следующих уточнений:

*Газ сравнения.* Поверочная газовая смесь, содержащая около 93,0 % кислорода и 7,0 % азота.

### ХРАНЕНИЕ

Кислород 93 %, получаемый из кислородного концентратора, обычно используется на месте его производства, поступает непосредственно в трубопровод газа медицинского или систему подачи. Если применимо, может храниться в подходящих упаковках, отвечающих установленным требованиям. Не допускают использование несовместимых с кислородом масел и смазочных материалов.

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0020

## ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

*Aqua purificata*

Purified water

H<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> 18,02

### Вода очищенная нефасованная

#### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для производства лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет другого обоснования.

Для производства лекарственных средств в асептических условиях, воду очищенную необходимо подвергать стерилизации.

#### 2. ПРОИЗВОДСТВО

Воду очищенную получают путём дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или любым другим подходящим методом из воды, соответствующей нормативным требованиям, установленным к воде питьевой. Нефасованная очищенная вода хранится и транспортируется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих любое другое загрязнение.

Разделы 2.1.–2.4. применимы в рамках производственного процесса.

##### 2.1. 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 100 КОЕ/мл. Время хранения проб должно быть обосновано. Определение проводят методом мембранной фильтрации с использованием подходящего объёма 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.

#### *Агар R2A*

Дрожжевой экстракт	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар	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 минут.

*Подготовка тест-штаммов.* Готовят суспензии тест-штаммов микроорганизмов, выращенных в условиях, указанных в таблице 1, в соответствии с ОФС «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов» 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 выше 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 «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов».

Таблица 1 – Проверка ростовых свойств агара R2A

Микроорганизм	Приготовление тест-штамма	Условия испытания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 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> ), ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134 NCTC 10400 DSM 347 ГКПМ 010011	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

Использование других питательных сред допустимо при условии валидации их применения к конкретным системам производства воды очищенной.

## 2.2. ОБЩИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ УГЛЕРОД

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

Допускается проведение альтернативного испытания на восстанавливающие вещества: к 100 мл воды очищенной прибавляют 10 мл

серной кислоты разбавленной Р и 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата, кипятят в течение пяти минут; слабо-розовое окрашивание должно сохраниться.

### 2.3. УДЕЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ

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

#### *Оборудование*

##### *Кондуктометрическая ячейка:*

- электроды из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь;
- константа ячейки обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с удельной электропроводностью менее  $1500 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$  или путём сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается 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  $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$  в низшем диапазоне.

*Калибровка системы (кондуктометрической ячейки и кондуктометра).* Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Удельная электропроводность»). Допустимое отклонение: не более  $\pm(3 \%$  от измеренного значения удельной электропроводности плюс  $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ ).

*Калибровка кондуктометра.* Калибровку проводят для всех используемых интервалов измерений после отсоединения кондуктометрической ячейки. 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 удельной электропроводности с кондуктометрической ячейкой, расположенной рядом с калибруемой ячейкой в потоке воды.

*Измерение температуры.* Погрешность  $\pm 2$  °С.

#### **Методика**

Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерение удельной электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно после соответствующей валидации.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренное значение удельной электропроводности при зафиксированной температуре не превышает предельного значения, приведённого в *таблице 2*.

*Таблица 2 – Предельно допустимые значения удельной электропроводности воды очищенной в зависимости от температуры*

Температура, °С	Удельная электропроводность, мкСм·см <sup>-1</sup>
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Для значений температур, не представленных в *таблице 2*, предельно допустимое значение удельной электропроводности вычисляют интерполяцией между ближайшими к полученному значениями, приведёнными в *таблице 2*.

*При необходимости, может быть проведено определение удельной электропроводности в соответствии с ФС «Вода для инъекций».*

#### **2.4. ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРИМЕСИ**

Проводят оценку риска в соответствии с ОФС «Элементные примеси» с учётом роли воды при производстве лекарственных средств.

### **3. СВОЙСТВА**

**Описание:** бесцветная прозрачная жидкость.

### **4. ИСПЫТАНИЯ**

**Нитраты.** Не более 0,2 ppm. 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погружённую в ледяную воду. Прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида Р, 0,1 мл дифениламина раствора Р и по каплям при встряхивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота Р. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов Р, и 0,5 мл нитрата стандартного раствора (2 ppm NO<sub>3</sub>) Р.

Если нефасованная очищенная вода соответствует требованиям по удельной электропроводности, предъявляемым к нефасованной воде для инъекций (ФС «Вода для инъекций»), то нет необходимости проводить испытание на нитраты, описанное выше.

**Алюминий** (ОФС «Алюминий», метод 1). Не более 0,01 ppm. Испытание проводят для воды очищенной 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 Р и 100 мл воды дистиллированной Р.

*Раствор сравнения.* Смешивают 2 мл алюминия стандартного раствора (2 ррт Al) P, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 P и 98 мл воды дистиллированной P.

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

**Бактериальные эндотоксины (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).** Менее 0,25 МЕ/мл. Испытание проводят для воды очищенной нефасованной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

## Вода очищенная фасованная

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода очищенная нефасованная, разлитая и хранящаяся в условиях, обеспечивающих необходимое микробиологическое качество. Не содержит никаких дополнительных веществ.

### СВОЙСТВА

*Описание:* бесцветная прозрачная жидкость.

### ИСПЫТАНИЯ

Вода очищенная фасованная соответствует требованиям испытаний, указанных в разделе *Вода очищенная нефасованная* данной фармакопейной статьи, и следующих дополнительных испытаний.

**Кислотность или щёлочность.** К 10 мл свежепрокипячённого и охлаждённого в колбе из боросиликатного стекла испытуемого образца прибавляют 0,05 мл *метилового красного раствора P*. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет.

К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *бромтимолового синего раствора P1*. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

**Сульфаты.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *хлороводородной кислоты разбавленной P* и 0,1 мл *бария хлорида*

*раствора Р1*. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться изменений раствора.

**Хлориды.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *азотной кислоты разбавленной Р* и 0,2 мл *серебра нитрата раствора Р2*. В течение не менее 15 мин не должно наблюдаться изменений раствора.

**Аммоний.** Не более 0,2 ppm. К 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *калия тетраiodомеркурата щелочного раствора Р*. Через пять минут просматривают раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно прибавлением 1,0 мл *калия тетраiodомеркурата щелочного раствора Р* к смеси 4 мл *аммония стандартного раствора (1 ppm NH<sub>4</sub>) Р* и 16 мл *воды, свободной от аммиака Р*.

**Кальций и магний.** К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *аммония хлорида буферного раствора рН 10,0 Р*, 50 мг *протравного чёрного 11 Р* и 0,5 мл *0,01 М раствора натрия эдетата*. Должно появиться чисто синее окрашивание раствора.

**Восстанавливающие вещества.** К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *серной кислоты разбавленной Р* и 0,1 мл *0,02 М раствора калия перманганата*, кипятят в течение 5 мин. Слабо-розовое окрашивание раствора должно сохраниться.

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,001 %. Выпаривают на водяной бане 100 мл испытуемого образца и сушат при температуре  $(102,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$  до постоянной массы. Масса остатка должна составлять не более 1 мг.

**Микробиологическая чистота.** Должна соответствовать следующему требованию испытания на микробиологическую чистоту:

– общее количество аэробных микроорганизмов: не более  $10^2$  КОЕ/мл. (ОФС «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов»).

Испытание проводят с использованием соево-казеинового агара.

*Если вода очищенная фасованная соответствует требованиям по удельной электропроводности, предъявляемым к нефасованной воде для инъекций (ФС «Вода для инъекций»), то допустимо не проводить испытания «Кислотность или щёлочность», «Сульфаты», «Хлориды», «Аммоний» и «Кальций и магний».*

#### **ХРАНЕНИЕ**

Воду очищенную фасованную хранят и транспортируют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

#### **ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ**

*Указывают, если применимо, что вода очищенная пригодна для производства растворов для диализа.*

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.4.0001

Взамен ФС.3.3.2.0006.18

## АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Альбумин человека представляет собой стерильный жидкий лекарственный препарат, содержащий основной белок, выделенный из плазмы крови здоровых доноров, соответствующей требованиям ФС «Плазма человека для фракционирования».

Лекарственный препарат содержит вспомогательные вещества, такие как натрия каприлат (натрия октаноат) или *N*-ацетилтриптофан или их комбинацию.

### ПРОИЗВОДСТВО (ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ)

Выделение фракции альбумина проводят в условиях, обеспечивающих контроль рН, ионной силы и температуры, таким образом, чтобы в лекарственном препарате альбумин составлял не менее 95 % общего белка. Раствор альбумина человека производят в виде концентрированного раствора, содержащего от 100 г/л до 250 г/л общего белка, или изотонического раствора, содержащего от 35 г/л до 50 г/л общего белка.

Лекарственные препараты альбумина человека не должны содержать антибиотиков и антимикробных консервантов.

Альбумин человека после стерилизующей фильтрации в асептических условиях помещают в стерильную упаковку и герметично укупоривают для предотвращения контаминации. Раствор в герметичной упаковке нагревают до  $(60,0 \pm 1,0)$  °С и выдерживают не менее 10 ч, затем инкубируют при температуре от 30 °С до 32 °С не менее 14 дней или при температуре от 20 °С до 25 °С не менее четырёх недель и исследуют визуально для обнаружения признаков микробной контаминации.

## СВОЙСТВА

**Описание:** прозрачная, слегка вязкая, почти бесцветная или жёлтого, янтарного, зелёного цвета жидкость.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Испытания проводят методом иммуноэлектрофореза (ОФС «Имуноэлектрофорез в агаровом геле»). Разводят контрольный образец (сыворотку крови человека) и испытуемый образец до концентрации белка 10 г/л. Подлинность подтверждают наличием основного компонента, соответствующего альбумину сыворотки крови человека. Лекарственный препарат может содержать небольшое количество других белков плазмы крови человека.

## ИСПЫТАНИЯ

**Гемпигменты** (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 403 нм (в кювете с толщиной слоя 10 мм) должна быть не более 0,15.

**Испытуемый раствор.** Лекарственный препарат разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *R* до концентрации белка 10 г/л.

**Компенсационная жидкость.** Вода.

**pH** (ОФС «Потенциометрическое определение pH»). От 6,7 до 7,3. Лекарственный препарат разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *R* до концентрации белка 10 г/л.

**Видимые механические включения** (ОФС «Механические включения: видимые частицы»). Должны отсутствовать.

**Извлекаемый объём** (ОФС «Испытание на извлекаемый объём парентеральных лекарственных препаратов»). Не менее номинального.

**Общий белок.** Содержание белка должно составлять от 95 % до 105 % от заявленного количества.

Лекарственный препарат разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *R* до концентрации белка около 15 мг в 2 мл. В круглодонную центрифужную

пробирку помещают 2 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л *натрия молибдата Р* и 2 мл смеси *серной кислоты, свободной от азота, Р* и *воды Р* (1:30 об/об), встряхивают, центрифугируют в течение пяти минут. Удаляют надосадочную жидкость и переворачивают пробирку на фильтровальную бумагу для высушивания. Определяют азот в осадке (ОФС «*Определение азота после минерализации серной кислотой*») и рассчитывают содержание белка, умножая полученное значение на 6,25.

Допустимо проведение испытания биуретовым методом (ОФС «*Определение белка*», метод 5).

Электрофоретическая однородность (ОФС «*Электрофорез*»). На электрофореграмме испытуемого раствора, не более 5 % белка имеет подвижность, отличную от подвижности основной полосы.

В качестве носителя используют подходящие плёнки из ацетата целлюлозы или агарозного геля, а в качестве электролита – *барбиталовый буферный раствор рН 8,6 Р1* или другой подходящий буферный раствор.

Если в качестве носителя используют ацетат целлюлозу, испытание может быть проведено описанной ниже методикой. Если используют агарозные гели, являющиеся частью автоматизированной системы, то следуют инструкциям производителя.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до концентрации белка 20 г/л.

*Раствор сравнения.* Фармакопейный стандартный образец *альбумина человека для электрофореза* разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до концентрации белка 20 г/л.

На ацетат целлюлозную плёнку последовательно наносят 2,5 мкл испытуемого раствора полосой шириной 10 мм или 0,25 мкл/мл, если используется более узкая полоска; тот же объём раствора сравнения. Помещают в электрическое поле таким образом, чтобы расстояние, пройденное полосой (самой быстрой) составляло не менее 30 мм. Затем плёнку окрашивают раствором *амидо-чёрного 10 В Р* в течение пяти минут и

обесцвечивают смесью уксусной кислоты ледяной *P* и метанола *P* (10:90 об/об), чтобы фон стал прозрачным. При необходимости снижают интенсивность окраски полос смесью уксусной кислоты ледяной *P* и метанола *P* (19:81 об/об). Сканируют или измеряют оптическую плотность полос при 600 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Рассчитывают результат как среднее значение трёх измерений каждой полоски.

*Пригодность системы.* На электрофореграмме раствора сравнения процентное содержание белка в основной полосе должно находиться в пределах, указанных в инструкции по применению к фармакопейному стандартному образцу.

*Полимеры и агрегаты (ОФС «Эксклюзионная хроматография»).*

Площадь пика полимеров и агрегатов должна составлять не более 10 % от общей площади пиков на хроматограмме.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат разводят подвижной фазой до концентрации белка 10 г/л.

*Раствор сравнения (а).* Фармакопейный стандартный образец альбумина человека (молекулярные параметры) растворяют в подвижной фазе для достижения концентрации белка 10 г/л.

*Раствор сравнения (б).* 0,25 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объёма 50,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: длиной 0,30 м и внутренним диаметром 7,8 мм, заполненная силикагелем гидрофильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм, с размером пор 25–30 нм и пригодным для фракционирования глобулярных белков;

– температура колонки: 25 °С;

– подвижная фаза: 1,741 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P*, 4,873 г динатрия гидрофосфата дигидрата *P*, 11,688 г натрия хлорида *P*

растворяют в воде для хроматографии *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл;

– скорость потока: 0,5 мл/мин;

– детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– объём вводимой пробы: по 20 мкл;

– время хроматографирования: должно в 2 раза превышать время удерживания мономера.

*Идентификация пиков:* используют хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу альбумина человека (молекулярные параметры).

*Относительное удерживание* по мономеру (время удерживания – около 17 мин): димер – около 0,88.

*Пригодность хроматографической системы:*

– хроматограмма раствора сравнения (а) аналогична хроматограмме, прилагаемой к фармакопейному стандартному образцу альбумина человека (молекулярные параметры);

– разрешение (*R<sub>s</sub>*): не менее 1,5 между пиками димера и мономера на хроматограмме раствора сравнения (а);

– отношение сигнал/шум (S/N) не менее 10 для пика мономера на хроматограмме раствора сравнения (б).

*Пределы содержания примесей:*

– неучитываемый предел: 0,5 % (пик мономера на хроматограмме раствора сравнения (б)).

Содержание полимеров и агрегатов в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормализации (ОФС «Хроматографические методы разделения»).

**Натрия каприлат.** Лекарственный препарат должен соответствовать установленным требованиям.

**N-ацетилтриптофан.** Лекарственный препарат должен соответствовать установленным требованиям (если лекарственный препарат содержит N-ацетилтриптофан).

**Активатор прекалликреина** (ОФС «*Определение активатора прекалликреина в лекарственных препаратах из плазмы крови человека*»). Не более 35 МЕ/мл.

**Алюминий.** Метод атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «*Атомно-абсорбционная спектрометрия*», метод 1 или 2). Не более 200 мкг/л.

*Для приготовления растворов применяют пластиковые контейнеры и, где применимо, пластиковое оборудование. Перед применением моют стеклянную посуду (или оборудование) в растворе 200 г/л азотной кислоты.*

*Испытуемый раствор.* Испытуемый препарат разводят при необходимости.

*Растворы сравнения.* Готовят не менее трёх растворов сравнения в диапазоне ожидаемой концентрации алюминия в испытуемом растворе соответствующими разведениями алюминия стандартного раствора (10 ppm Al) Р раствором 1 г/л октоксинола 10 Р.

*Раствор модификатора.* Добавить алюминия стандартный раствор (10 ppm Al) Р или подходящий стандартный раствор к испытуемому раствору для увеличения концентрации алюминия на 20 мкг/л.

*Контрольный раствор.* Раствор 1 г/л октоксинола 10 Р.

*Условия испытания:*

- длина волны: 309,3 нм или другая подходящая длина волны;
- атомизация: графитовая трубчатая печь;
- ширина щели: 0,5 нм.

*Таблица 1 – Программа печи*

Стадия	Конечная температура, °С	Время нарастания, с	Время удерживания, с	Газ
1	120	10	80	аргон

2	200	5	20	аргон
3	650	5	10	аргон
4	1300	5	10	аргон
5	1300	1	10	нет газа
6	2500	0,7	4	нет газа
7	2600	0,5	3	аргон
8	20	12,9	3	нет газа

Примечание.

Программа печи представлена в *таблице 1* в качестве примера, подходящего для данного устройства, её можно модифицировать для получения оптимальных условий.

*Пригодность системы:*

– содержание алюминия, добавленного при приготовлении раствора модификатора, должно быть от 80 % до 120 %.

Определяют значения атомной абсорбции контрольного раствора, испытуемого раствора, растворов сравнения и раствора модификатора. Для каждого раствора проводят не менее трёх измерений. Строят калибровочную кривую зависимости результатов измерений, полученных для растворов сравнения от их концентрации. По калибровочной кривой рассчитывают концентрацию алюминия в испытуемом растворе.

**Калий** (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», метод 1). Не более 0,05 ммоль/г.

Определение проводят при длине волны 766,5 нм.

**Натрий** (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», метод 1). Не более 160 ммоль/л. Содержание натрия должно составлять от 95 % до 105 % от указанного в информации на лекарственный препарат.

Определение проводят при длине волны 589 нм.

**Стерильность** (ОФС «Стерильность»). Препарат должен быть стерильным.

**Пирогенность** (ОФС «Пирогенность») или **Бактериальные эндотоксины** (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Препарат должен

выдерживать испытание на пирогенность или, при обосновании, соответствовать методу *in vitro*, например, на бактериальные эндотоксины.

Для лекарственных препаратов с содержанием белка не более 50 г/л содержание бактериальных эндотоксинов должно составлять менее 0,5 МЕ/мл; для лекарственных препаратов с содержанием белка более 50 г/л, но не более 200 г/л – менее 1,3 МЕ/мл; для лекарственных препаратов с содержанием белка более 200 г/л, но не более 250 г/л – менее 1,7 МЕ/мл.

Для испытания на пирогенность раствор с содержанием от 35 г/л до 50 г/л белка вводят из расчёта 10 мл на 1 кг массы кролика; раствор с содержанием от 100 г/л до 250 г/л белка вводят из расчёта 5 мл на 1 кг массы кролика.

**Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) (ОФС «Метод иммуноферментного анализа»).** Должен отсутствовать. Испытание проводят с использованием готовых тест-систем, разрешённых к применению и имеющих чувствительность не ниже 0,1 МЕ/мл.

**Антитела к вирусу гепатита С (ОФС «Метод иммуноферментного анализа»).** Должны отсутствовать. Испытание проводят с использованием готовых тест-систем, разрешённых к применению.

**Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антиген р24 ВИЧ-1 (ОФС «Метод иммуноферментного анализа»).** Должны отсутствовать. Испытание проводят с использованием готовых тест-систем, разрешённых к применению.

## **ХРАНЕНИЕ**

В защищённом от света месте.

## **ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ**

Указывают:

- содержание белка в первичной упаковке, выраженное в граммах на литр (г/л);
- содержание натрия, выраженное в миллимоль на литр (ммоль/л);

– что лекарственный препарат не применяют при помутнении или образовании осадка;

– наименование и количество вспомогательных веществ;

– на вторичной (потребительской) упаковке «Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В отсутствуют».