

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ
ФС.2.2.0019.18 Вода для инъекций
Н2О М.м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду для инъекций, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, или из воды, очищенной методом дистилляции, и предназначенную для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных средств.

При использовании воды для инъекций в технологии парентеральных и других лекарственных средств, получаемых непосредственно перед применением, в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, вода для инъекций должна быть стерильной.

Вода для инъекций должна быть апиrogenной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды для инъекций прибавляют 0,05 мл 0,1% раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с ОФС

"Электропроводность" с помощью оборудования - кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

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 электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, 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 в низшем диапазоне.

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС "Электропроводность"), Допустимое отклонение должно составлять не более 3% от измеренного значения электропроводности.

Калибровка кондуктометра. Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, используемых для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1% от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды для инъекции рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

Стадия 1

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации. Находят ближайшее значение температуры (табл. 1), меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой. Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Таблица 1

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ

Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см
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	-	-

Для значений температур, не представленных в табл. 1, вычисляют максимально допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 1. Если величина электропроводности превышает приведенное в табл. 1 значение, продолжают испытания в соответствии с требованиями стадии 2.

Стадия 2

Не менее 100 мл воды для инъекций помещают в сосуд. При постоянном перемешивании устанавливают температуру в пределах 25 +/- 1 °С и измеряют электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока изменение электропроводности за 5 мин не составит менее 0,1 мкСм/см. Фиксируют это значение электропроводности.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности составляет не более 2,1 мкСм/см.

Если значение электропроводности более 2,1 мкСм/см, проводят испытания в соответствии с требованиями стадии 3.

Стадия 3

Испытание выполняют в течение приблизительно 5 мин после проведения испытания по стадии 2, поддерживая температуру в пределах 25 +/- 1 °С. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида к воде для инъекций (0,3 мл на

100 мл воды для инъекций) и определяют рН с точностью до 0,1. Определяют предельное значение электропроводности (табл. 2) для данного рН. Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если величина электропроводности, полученная на стадии 2, не превышает значения, приведенного в табл. 2. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведенное в табл. 2, или значение рН находится за пределами диапазона 5,0 - 7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю "Электропроводность".

Таблица 2

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РН

рН	Электропроводность, мкСм/см	рН	Электропроводность, мкСм/см
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	-	-

Сухой остаток. Не более 0,001%. 100 мл воды для инъекций выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды для инъекций доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16%, кипятят в течение 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Углерода диоксид. При взбалтывании воды для инъекций с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Нитраты и нитриты. Не более 0,00002% (0,2 ppm). 5 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, погруженную в ледяную воду, прибавляют 0,4 мл 10% раствора калия хлорида, 0,1 мл 0,1% раствора дифениламина и по каплям при перемешивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов и 0,5 мл стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона).

Примечание. Приготовление стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона). 0,815 г калия нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

Аммоний. Не более 0,00002% (0,2 ppm). 20 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетраидомеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетраидомеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака.

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

Хлориды. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2% раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3% и 0,1 мл 6,1% раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

Кальций и магний. К 100 мл воды для инъекций прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

Алюминий. Не более 0,000001% (0,01 ppm) (ОФС "Алюминий", метод 1). Испытание проводят для воды для инъекций, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды для инъекций прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной.

Тяжелые металлы. Не более 0,00001% (0,1 ppm).

Определение проводят одним из приведенных методов.

Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30% и 2 капли 2% раствора натрия сульфида. Через 1 мин производят наблюдение окраски раствора вдоль вертикальной оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

Метод 2. 120 мл испытуемой воды для инъекций упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС "Тяжелые металлы") с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды для инъекций.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разведением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой для инъекций.

Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды для инъекций.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Для определения микробиологической чистоты воды для инъекций используют образец объемом не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС "Бактериальные эндотоксины").

Хранение и распределение. Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.