

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Вода для инъекций	ФС.2.2.0019
Вода для инъекций	
Aqua pro injectionibus	Взамен ФС.2.2.0019.18

H₂O

М.м. 18,02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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 апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

pH. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 100 мл воды очищенной прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида.

Кислотность или щёлочность. К 20 мл воды для инъекций прибавляют 0,05 мл фенолового красного раствора 0,1 %. При появлении жёлтого

окрашивания оно должно измениться на красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на жёлтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесённых 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 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 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, помещённой в поток воды для инъекций 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.

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	–	–

Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Для значений температур, не представленных в табл. 1, вычисляют максимально допустимое значение электропроводности путём интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведённым в табл. 1.

Если величина электропроводности превышает приведённое 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 °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 °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, приведённого в табл. 2. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведённое 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 pH

pH	Электропроводность, мкСм/см	pH	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 %. Выпаривают 100 мл воды для инъекций досуха и сушат при температуре $102,5 \pm 2,5$ °С до постоянной массы.

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

Алюминий. Не более 0,01 мкг/мл (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 алюминия стандартного раствора 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.

Аммоний. Не более 0,2 мкг/мл (0,2 ppm). В пробирку помещают 20 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1,0 мл калия тетраiodмеркурата

щелочного раствора. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску эталонного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путём прибавления 1,0 мл калия тетраiodомеркурата щелочного раствора к смеси 4 мл аммония стандартного раствора 1 мкг/мл и 16 мл воды, свободной от аммиака.

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

Нитраты и нитриты. Не более 0,2 мкг/мл (0,2 ppm). В пробирку, погружённую в ледяную воду, помещают 5 мл испытуемой воды для инъекций прибавляют 0,4 мл калия хлорида раствора 10 %, 0,1 мл дифениламина раствора 0,1 % и по каплям при встряхивании 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 эталонного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов, и 0,5 мл нитрата стандартного раствора 2 мкг/мл.

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

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,1 мкг/мл (0,1 ppm).

Определение проводят одним из приведённых методов.

Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и 0,1 мл натрия сульфида раствора 2 %. Через 1 мин производят наблюдение окраски раствора вдоль вертикальной оси пробирки, помещённой на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

Метод 2. Упаривают 120 мл испытуемой воды для инъекций до объёма 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объёме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжёлые металлы (ОФС «Тяжёлые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл свинца стандартного раствора 5 мкг/мл и 9 мл испытуемой воды для инъекций.

Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды для инъекций.

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

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 объёмом не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

ХРАНЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Хранение воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 °С, в течение не более 1 сут.