

УДК 615.07:615.45:60

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Вода для инъекций: мировые тренды в фармакопейной оценке качества и российская экспертная практика

С.М. Суханова, А.А. Семенов , Н.М. Минаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, 127051, Москва, Российская Федерация

 Семенов Андрей Александрович; semenovaa@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Высокие требования к качеству стерильной воды для инъекций (СВДИ) диктуются необходимостью гарантировать безопасность и эффективность применения инъекционных лекарственных средств и прежде всего биологических лекарственных препаратов, поскольку присутствие в растворителе примесей, главным образом микробных контаминантов, эндотоксинов или тяжелых металлов, может вызывать серьезные побочные эффекты. Определение наиболее перспективных подходов к оценке качества воды для инъекций при разработке нормативных требований в регуляторной системе Евразийского экономического союза (ЕАЭС) представляется актуальной задачей.

ЦЕЛЬ. Анализ основных трендов в оценке качества растворителя лекарственных средств — воды для инъекций.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен сравнительный ретроспективный анализ требований к оценке качества воды для инъекций ведущих фармакопей мира, в том числе Государственной фармакопеи Российской Федерации, Фармакопеи США, Японской, Европейской, Британской, Индийской и Китайской фармакопей, а также анализ рекомендаций ИСН и Фармакопейной дискуссионной группы. Показано, что в последнее десятилетие подход зарубежных фармакопей к контролю органических и неорганических примесей в воде для инъекций претерпел значительные изменения в отношении как аналитических методов, так и количества тестов. Отмечено, что в Европейской фармакопее в 2024 г. произошли наиболее значительные изменения в отношении оценки качества готовой лекарственной формы СВДИ. Рассмотрена возможность оптимизации процедуры контроля за счет сокращения и замены десяти качественных методов анализа неорганических примесей на количественное измерение электропроводности. Описаны данные, касающиеся замены теста на наличие органических примесей на количественный метод анализа показателя «Общий органический углерод». Представлен анализ результатов испытательного центра ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по контролю 148 серий готовой лекарственной формы СВДИ, выпускаемой в комплекте с биологическими лекарственными препаратами 38 российских и зарубежных производителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обновленные требования к оценке качества воды для инъекций и стерильной воды для инъекций, принятые в действующем издании Европейской фармакопеи (07/2024:0169), могут быть использованы при подготовке соответствующего стандарта в рамках фармакопеи стран ЕАЭС, а также для актуализации фармакопейной статьи «Вода для инъекций» Государственной фармакопеи Российской Федерации. Это будет способствовать оптимизации процедур оценки качества, повышению скорости и точности анализа, снижению финансовых и трудовых затрат, что обеспечит повышение качества как растворителя, так и лекарственных препаратов, в комплекте с которыми он выпускается. Введение в действие этих требований будет содействовать гармонизации фармакопейных требований, обеспечивая установление единых критериев оценки качества воды для инъекций как для российских, так и для зарубежных производителей, что позволит

уменьшить регуляторные барьеры и облегчит выход готовой формы растворителя на международные рынки.

Ключевые слова: стерильная вода для инъекций; оценка качества; электропроводность; общий органический углерод; примеси; фармакопейные требования

Для цитирования: Суханова С.М., Семенов А.А., Минаева Н.М. Вода для инъекций: мировые тренды в фармакопейной оценке качества и российская экспертная практика. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(1):97–110. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Water for injections: Global trends in pharmacopoeial quality assessment and Russian expert practice

Svetlana M. Sukhanova, Andrey A. Semenov ✉, Natalia M. Minaeva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Andrey A. Semenov; semenovaa@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. High quality standards for sterilised water for injections arise from the need to guarantee the safety and effectiveness of injectable medicines, especially biologicals, since the presence of impurities in the solvent (mainly microbial contaminants, endotoxins, and heavy metals) can lead to serious adverse drug reactions. Therefore, it is important to determine the most promising approaches to assessing the quality of water for injections to develop the regulatory requirements for the Eurasian Economic Union (EAEU).

AIM. This study aimed to analyse key trends in the quality assessment of water for injections used as a solvent for medicinal products.

DISCUSSION. This study involved a retrospective comparison of the quality control requirements for water for injections established by the world's major pharmacopoeias, including the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, the United States Pharmacopoeia, the Japanese Pharmacopoeia, the European Pharmacopoeia, the British Pharmacopoeia, the Indian Pharmacopoeia, and the Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Additionally, the comparison included recommendations by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use and the Pharmacopoeia Discussion Group. The past decade witnessed significant changes in the approach of international pharmacopoeias to the control of organic and inorganic impurities in water for injections, both in terms of analytical procedures and in terms of the number of tests required. According to the comparison, the most significant changes to the quality control requirements for sterilised water for injections in the finished dosage form were introduced by the European Pharmacopoeia in 2024. The authors considered the possibility to streamline the quality control procedure by reducing the number of tests and replacing the currently required ten qualitative tests for inorganic impurities with a single quantitative determination of electrical conductivity. This article describes the replacement of the test for organic impurities with a quantitative test for total organic carbon. Furthermore, this article presents the quality control results obtained at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation for 148 batches of sterilised water for injections supplied with biologicals produced by 38 Russian and international manufacturers.

CONCLUSIONS. The current requirements of the revised monograph for water for injections and sterilised water for injections of the European Pharmacopoeia (07/2024:0169) may inform drafting a relevant compendial standard for the EAEU and updating the monograph for water for injections of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. This will help optimise the quality control procedures, increase the speed and accuracy of testing, and reduce financial and labour costs, which will improve the quality of the solvent and the associated medicinal products. The adoption of these requirements will contribute to pharmacopoeial harmonisation by setting uniform quality control criteria for water for injections for both national and international manufacturers, which will reduce regulatory barriers and facilitate the entry of the solvent dosage form into international markets.

Keywords: sterilised water for injections; quality assessment; conductivity; total organic carbon; impurities; pharmacopoeial requirements

For citation: Sukhanova S.M., Semenov A.A., Minaeva N.M. Water for injections: Global trends in pharmacopoeial quality assessment and Russian expert practice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(1):97–110. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D reporting No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее универсальных и широко используемых в медицинской практике растворителей лекарственных средств (ЛС) для парентерального введения является стерильная (стерилизованная) вода для инъекций. Стерильная вода для инъекций производится из воды для инъекций (ВДИ) путем стерилизации в условиях, обеспечивающих соответствие требованиям по показателю «Бактериальные эндотоксины», и представляет собой промежуточный нерасфасованный продукт, который пригоден для применения в качестве ингредиента в составе лекарственных препаратов. В настоящее время в соответствии с требованиями фармакопей большинства стран мира ВДИ получают из воды питьевой или из воды, очищенной путем дистилляции или других эквивалентных методов очистки, таких как обратный осмос, ультрафильтрация, нанофильтрация или их комбинация. Вода, полученная таким способом, не должна содержать нежелательные примеси, такие как бактерии, вирусы, пирогенные вещества, тяжелые металлы, органические вещества и другие потенциально опасные соединения [1, 2]. Конечной готовой лекарственной формой, выпускаемой в ампулах или флаконах в виде самостоятельного препарата или в комплекте с лекарственным средством, является фасованная стерильная вода для инъекций (СВДИ). Строгие требования к качеству СВДИ обусловлены необходимостью обеспечения безопасности и эффективности инъекционных ЛС. Присутствие в растворителе примесей, в первую очередь микробных контаминантов, эндотоксинов или тяжелых металлов,

может привести к серьезным побочным эффектам, таким как инфекции, аллергические реакции и токсические поражения организма. Примеси могут взаимодействовать с компонентами лекарственного вещества, снижая его эффективность или повышая риск нежелательных реакций. Это особенно критично для качества иммунобиологических препаратов.

Учитывая, что нормирование примесей в воде для инъекций имеет существенное значение в обеспечении безопасности и эффективности инъекционных лекарственных средств, используемых в фармакотерапии и для иммунопрофилактики, качество готовой лекарственной формы СВДИ в большинстве стран регламентируется фармакопейными требованиями, предусматривающими испытания на соответствие установленным предельным значениям. В фармакопеях регламентированы требования к предельно допустимому содержанию примесей отдельно для ВДИ и для СВДИ [3, 4]. Ранее авторами данной статьи было проведено изучение требований к качеству СВДИ, установленных Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ), фармакопеей стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также другими ведущими фармакопеями мира [5]. Проведенный анализ показал, что требования к оценке качества СВДИ различаются по перечню показателей и методам контроля — для оценки качества ВДИ использовалось от 12 до 18 различных тестов, основанных преимущественно на качественных химических реакциях. Однако в последние годы требования к оценке качества ВДИ активно пересматриваются

зарубежными регуляторными органами. Это связано с тем, что полный анализ с использованием большого числа тестов является трудоемким процессом. Кроме того, традиционные химические тесты, как правило, носят качественный характер и их результаты зависят от субъективной оценки исследователя [6].

В условиях глобализации мирового фармацевтического рынка особенно актуальной становится гармонизация регуляторных требований и создание унифицированных стандартов качества ЛС. В настоящее время в нормативной и правовой документации Российской Федерации отсутствует национальный фармакопейный стандарт на СВДИ, вследствие чего проблемы, связанные с экспертизой и оценкой качества воды, остаются нерешенными [5]. Применение методических документов, имеющих рекомендательный характер, неправомерно, так как в рамках фармацевтического законодательства они не обладают юридической силой¹. Отсутствие нормативного документа в правовом поле ЕАЭС обуславливает разнообразие подходов со стороны производителей к выбору показателей, что усложняет процедуру оценки при регистрации как самого растворителя, так и лекарственного препарата, выпускаемого в комплекте. В рамках формирования единого рынка лекарственных средств ЕАЭС планируется введение соответствующего стандарта², в связи с чем актуален поиск перспективных направлений для разработки гармонизированных фармакопейных требований ЕАЭС к оценке качества ВДИ.

Цель работы – анализ основных трендов в оценке качества растворителя лекарственных средств – воды для инъекций.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- ретроспективный анализ изменений требований российских и международных

регуляторных органов к оценке качества ВДИ;

- определение основных направлений усовершенствования процедуры контроля органических и неорганических примесей в СВДИ;
- оценка практического использования новых подходов для контроля наличия неорганических примесей в растворителе ЛС – стерильной воде для инъекций.

Для решения поставленных задач в работе использовали материалы ведущих фармакопей мира, включая монографии ГФ РФ XV изд., Европейской³ и Британской фармакопей⁴, Фармакопей США⁵, Японии⁶, Индии⁷, Китая⁸, а также руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁹, Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH¹⁰) [7], рекомендаций Коллегии ЕАЭС¹¹, регламентирующих требования к оценке качества воды для инъекций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основания для изменения подходов к оценке качества воды для инъекций

Первоначальное решение о необходимости перехода от использования качественных химических тестов к современным количественным методам анализа примесей в ВДИ при сохранении существующих требований к качеству было принято после обсуждения в Ассоциации фармацевтических исследований и производителей Америки (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA) и Экспертном комитете по качеству воды (Water Quality Committee, WQC)¹². В качестве замены устаревшим преимущественно качественным химическим тестам были предложены два основных

¹ Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Письмо от 03.02.2010 № 05-МС-035.

² Федеральный закон от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

³ 0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 1997.

0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl.11.5; 2024.

⁴ 04/2024:0169 Water for injections (incorporating from Ph. Eur. Suppl. 11.4). British Pharmacopoeia. Vol. 1; 2024.

⁵ Water for injection. United State Pharmacopoeia. USP22–NF17; 1990.

Water for injection. United State Pharmacopoeia. USP47–NF42; 2024.

⁶ Water for injection. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version; 2021.

⁷ Water for injection. Indian Pharmacopoeia. Ed. 2022. English version; 2022.

⁸ Water for injection. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. Vol. II; 2020.

⁹ Guideline on the quality of water for pharmaceutical use (EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018). EMA; 2021.

¹⁰ <https://www.ich.org/>

¹¹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.12.2017 № 31 «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств».

¹² Stimuli to the revision process: Updating requirements for pharmaceutical grades of water: Conductivity. Pharmacopeial Forum. 1991;(11–12):2669–75.

показателя: «Электропроводность»¹³ и «Общий органический углерод», ООУ (Total Organic Carbon, TOC)¹⁴.

Замена показателей «Диоксид углерода», «Хлориды», «Кальций», «Сульфаты», «Аммоний». Известно, что величина электропроводности водных растворов зависит от содержания ионов солей и минералов, преимущественно неорганических соединений. Для оценки электропроводности WQC была разработана упрощенная модель, основанная на расчетах значения электропроводности при 25 °С химической системы, включающей пять ионов: диоксида углерода, хлорида, кальция, сульфата и аммония [6]. Это позволило определить максимальное значение электропроводности при максимальном допустимом содержании каждого иона, выявляемого посредством качественной реакции и создающего наименьшую электропроводность. В присутствии хлорид-ион показана наименьшая электропроводность при предельной концентрации 0,47 ppm. При дальнейшем исследовании было установлено, что химическая модель хлорида не всегда обеспечивает самую низкую электропроводность. Поэтому для определения предельных значений электропроводности первого этапа испытаний была выбрана гибридная модель «хлорид-аммиак».

В Фармакопее США¹⁵ было установлено предельное значение электропроводности ВДИ для первого этапа испытания при 25 °С – 1,3 мкСм/см, учитывающего вклад хлоридов, кальция, сульфатов и аммония. Далее было показано, что присутствие диоксида углерода в системах водоочистки, приводящее к образованию угольной кислоты в концентрациях в несколько сотен ppm, также увеличивает электропроводность. Однако даже в случае минимальной теоретически возможной концентрации диоксида углерода (300 ppm) электропроводность увеличивается на 0,8 мкСм/см, что является максимальным пределом значения электропроводности воды, которое было установлено для второго этапа испытания (не более 2,1 мкСм/см).

Кроме того, было отмечено, что при автономном тестировании существенную роль при определении электропроводности водных растворов играет pH среды, значение которого, в свою очередь, зависит от количества примесей хлорид-ионов, формы аммиака (молекулярной

или ионной) и концентрации растворенного диоксида углерода. В связи с этим на объединенной модели «хлорид-аммиак» были проведены расчеты пределов электропроводности для автономного тестирования (при 25 °С). При этом учитывали, что хлоридная модель обеспечивает наименьшую проводимость ниже pH 6,2, а присутствие аммония обеспечивает наименьшую проводимость выше pH 6,2. В результате минимальная электропроводность с учетом соответствующего уровня pH при испытании на этапе 3 составила 2,1 мкСм/см, что является пределом для этапа 2, а максимальная – 4,7 мкСм/см [6].

Таким образом, было показано, что теоретически возможное минимальное содержание примесей диоксида углерода, хлорида, кальция, сульфата и аммония при допустимом значении pH в ВДИ создает электропроводность в пределах регламентированных фармакопеями значений и позволяет заменить ряд отдельных тестов одним – измерением электропроводности в режиме реального времени, а также при автономном тестировании.

Замена показателя «Тяжелые металлы». Рассмотрение вопроса об исключении показателя «Тяжелые металлы» проводилось WQC с позиции того, что материалы современных систем водоподготовки не выделяют тяжелые металлы и результаты тестов по оценке данного показателя всегда были отрицательными. Кроме того, было учтено, что в соответствии с Национальными правилами по питьевой воде (National Primary Drinking Water Regulations) требования к исходной воде питьевой являются более строгими, чем требования, установленные в отношении наличия органических и неорганических примесей, радионуклидов, микроорганизмов, а также некоторых потенциально опасных для здоровья человека тяжелых металлов для ВДИ¹⁶.

Согласно Фармакопее США¹⁷ и Европейской фармакопее¹⁸ предел обнаружения для качественной реакции по показателю «Тяжелые металлы» составлял 0,1 ppm. Поэтому для протекания химической реакции концентрацию тяжелых металлов в образце увеличивали путем выпаривания образца примерно в 10 раз до 1 ppm. Однако даже в случае тестирования образцов, содержащих ионы свинца в 10 раз меньше допустимого уровня (0,01 ppm), или 0,1 ppm, значение электропроводности уже

¹³ In-process revision: General chapter <645> Water conductivity. Pharmacopoeial Forum. 1996;22(1):1844–9.

¹⁴ Total organic carbon. United State Pharmacopeia. USP 23-NF18, Suppl. 5; 1995.

¹⁵ Water for injection. United State Pharmacopeia. USP23–NF18, Suppl. 8; 1998.

¹⁶ Water for pharmaceutical purposes / Chemical considerations. United State Pharmacopeia. USP29–NF24; 2004.

¹⁷ Heavy metals. United State Pharmacopeia. USP22–NF17; 1990.

¹⁸ 2.4.8 Heavy metals test, Method A. European Pharmacopoeia. 4th ed. Suppl. 4.2; 2002.

превышало нормативное значение для первого этапа контроля ВДИ (1,3 мкСм/см) и составило в среднем 1,6 и 5–7 мкСм/см соответственно [8]. Таким образом, было обосновано, что измерение электропроводности в образцах ВДИ обладает более высокой чувствительностью, чем качественная реакция.

Замена показателя «рН». На модели «хлорид-аммиак», учитывающей взаимное влияние ионов, было показано, что образцы ВДИ, соответствующие требованиям по электропроводности, также удовлетворяют требованию по показателю «рН» (5,0–7,0)¹⁹. Учитывая, что ВДИ не обладает выраженными буферными свойствами, а измерение рН является малоинформативным, в большинстве фармакопей этот тест признан избыточным. Поэтому при наличии испытания на электропроводность оценку качества по данному показателю, как правило, не проводят. Однако при автономном тестировании, если образец не соответствует критериям на первом и/или втором этапах по электропроводности, на третьем этапе определяют величину «рН».

Замена показателей «Нитраты», «Кислотность и щелочность». При рассмотрении Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)²⁰ вопроса оптимизации оценки качества ВДИ были представлены дополнительные данные, подтверждающие, что образцы, соответствующие требованиям по электропроводности, удовлетворяют требованиям тестов на содержание аммония, кальция, магния, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, а также по показателям «Кислотность и щелочность» и «Нитраты»²¹.

В результате было предложено заменить фармакопейные тесты для оценки качества ВДИ по таким преимущественно качественным показателям, как «Диоксид углерода», «Хлориды», «Кальций», «Сульфаты», «Аммоний», «Тяжелые металлы», «рН», «Нитраты», «Кислотность и щелочность» на количественный тест — оценку значения электропроводности²², что значительно упрощает процедуру анализа. Кроме того,

использование современного аналитического оборудования для регистрации электропроводности позволяет исключить или существенно снизить влияние человеческого фактора, повысить надежность контроля и сократить время получения результатов.

Замена показателей «Окисляемые вещества» и «Общий органический углерод». Общий органический углерод (ООУ), присутствующий в воде в виде растворенных и нерастворенных органических соединений, служит показателем качества воды и может указывать на наличие роста микроорганизмов²³. Считается, что для контроля органических примесей в ВДИ количественный метод определения ООУ является более чувствительным и менее избирательным, чем испытание на окисляемые вещества с использованием качественного теста, основанного на окислении различных органических примесей перманганатом калия [9, 10]. Это связано с тем, что наличие примесей трудноокисляемых органических веществ может затруднить их полное окисление в процессе тестирования ВДИ и привести к занижению результатов. В связи с этим были разработаны новые системы, позволяющие окислять углеродсодержащие соединения до диоксида углерода и измерять его концентрацию в режиме реального времени с помощью кондуктометрических и спектроскопических методов [11, 12]. При установленном пределе значения ООУ в образцах ВДИ (не более 0,5 мг/л) данные системы обеспечивают степень извлечения углерода 85–115%²⁴. Хотя точность теста на ООУ составляет ±15%, этот метод считается более предпочтительным по сравнению с качественным перманганатным тестом [9].

После внесения изменений в перечень показателей для тестирования ВДИ в Фармакопее США сходные тесты были введены в 2002 г. в Европейскую фармакопею²⁵ (показатели «Электропроводность» и «Общий органический углерод»)²⁶. Однако первоначально считалось, что эти тесты должны дополнять существующие качественные методы оценки, а не полностью заменять их, как это было реализовано в Фармакопее США. В отличие

¹⁹ Water for injection. United State Pharmacopeia. USP23–NF18, Suppl. 8; 1998.

²⁰ Water purified, Water for injections, Sterilised water for injections. Pharmeuropa. 1995;7(1):20–2.

Water purified, Water for injections, Sterilised water for injections. Pharmeuropa. 1997;9(3):399–402.

²¹ Comments concerning texts published in Supplement 11.4. Water for injections (0169). Water for injections in bulk. Nitrates. Pharmeuropa. 2023.

²² Water for injection. United State Pharmacopeia. USP23–NF18, Suppl. 8; 1998.

²³ ОФС.1.2.2.2.0026 Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

²⁴ Там же.

²⁵ Water purified, Water for injections, Sterilised water for injections. Pharmeuropa. 1997;9(3):399–402.

²⁶ 07/2002:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 4th ed. Suppl. 4.2; 2002.

от подхода, принятого в Фармакопее США, где количественные методы быстро стали доминирующими, в других фармакопеях, включая Европейскую, внедрение этих методов происходило постепенно. В целом унификация требований к испытаниям ВДИ согласно Фармакопее США и Европейской фармакопее²⁷ стала важным шагом в гармонизации стандартов качества в рамках фармакопейной дискуссионной группы (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG). Цель этой группы – гармонизация фармакопейных стандартов и поддержание согласованного уровня научных подходов во всех фармакопеях для обеспечения высокого качества и уровня безопасности лекарственных средств²⁸ [13, 14].

Фармакопейные требования к оценке качества нефасованной воды для инъекций

Проведенный ретроспективный анализ фармакопейных требований ведущих фармакопей мира выявил уменьшение национальных особенностей и тенденцию к применению схожих подходов при оценке качества ВДИ, что обусловлено активно протекающим в последние годы процессом гармонизации. В *таблице 1* представлены результаты анализа фармакопейных требований к ВДИ и СВДИ согласно требованиям ГФ РФ и ведущих фармакопей мира.

В соответствии с рекомендациями PDG, основанными на данных научных исследований, статистическом анализе и практическом опыте лабораторий различных стран, в последние годы произошли существенные изменения в требованиях фармакопей к оценке качества ВДИ за счет значительного сокращения перечня испытаний, прежде всего касающихся контроля содержания неорганических примесей качественными методами. В результате в соответствии с действующими изданиями Фармакопеи США, Европейской, Британской и Японской фармакопей (входят в PDG) оценку качества ВДИ проводят по четырем основным показателям: «Общий органический углерод», «Электропроводность», «Бактериальные эндотоксины» и «Микробиологическая чистота». Раздельное нормирование содержания примесей нитратов, аммония, сульфатов, хлоридов, кальция и магния, тяжелых металлов не регламентируется

[8]. Следует отметить, что, поскольку в течение долгого времени примеси нитратов преобладали в европейских системах водоснабжения²⁹, испытание ВДИ по данному показателю сохранялось в требованиях Европейской и Британской фармакопей до 2024 г.³⁰

В действующих изданиях Индийской и Китайской фармакопей, а также в ГФ РФ сохранена различная степень приверженности к использованию прежних аналитических методов для оценки качества ВДИ, и в перечень обязательных показателей наряду с испытанием по показателю «Электропроводность» входят отдельные качественные тесты (*табл. 1*). Несмотря на то что Индийская фармакопейная комиссия (Indian Pharmacopoeia Commission, IPC) присоединилась к PDG в 2023 г.³¹, в действующем издании Индийской фармакопеи [15] в настоящее время сохранились тесты на наличие нитратов и определение кислотности или щелочности. В соответствии с требованиями Китайской фармакопеи [16] ВДИ дополнительно подлежит испытаниям еще по трем показателям: «Аммоний», «Остаток после выпаривания» и «Тяжелые металлы». Анализ показателей «Окисляемые вещества» и «Общий органический углерод» установлен в качестве альтернативных вариантов, а вместо испытания по показателю «Кислотность или щелочность», предусмотренного Индийской фармакопеей, регламентировано определение «рН».

Перечень показателей для оценки качества ВДИ в ГФ РФ является самым обширным и включает четырнадцать наименований³² (*табл. 1*), в том числе определение содержания примесей ионов кальция и магния, сульфатов, хлоридов, углерода диоксида и др. Наличие органических примесей определяется в ГФ РФ только по наличию восстанавливающих веществ. Оценка качества ВДИ по показателю «рН», ранее исключенная из предыдущего издания ГФ РФ³³ как избыточная и малоинформативная, вновь внесена в требования наряду с испытанием на «Кислотность или щелочность»³⁴.

Сравнительный анализ допустимых пределов содержания различных примесей в ВДИ показал, что большинством фармакопей приняты в основном одинаковые нормативные

²⁷ Bevilacqua AC. Harmonization of conductivity tests for pharmaceutical waters. Thornton Inc.; 1999.

²⁸ <https://qualitymatters.usp.org/pharmacopoeial-harmonization-focus-japan>

²⁹ Bevilacqua AC. Harmonization of conductivity tests for pharmaceutical waters. Thornton Inc.; 1999.

³⁰ 04/2024:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.4; 2024.

³¹ <https://www.edqm.eu/en/-/pharmacopoeial-discussion-group-achievements-10>

<https://www.edqm.eu/en/-/pdg-announces-global-membership-initiative>

³² ОФС.1.2.2.0026 Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³³ ФС.2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

³⁴ ФС.2.2.0019 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

Таблица 1. Фармакопейные требования к показателям качества воды для инъекций и стерильной воды для инъекций
Table 1. Pharmacopoeial requirements for the quality of water for injections and sterilised water for injections

Показатель <i>Tests</i>	Фармакопейные требования* <i>Pharmacopoeial requirements*</i>					
	Фармакопея США (2024) <i>USP 47-NF42 (2024)</i>	Японская фармакопея (2021) <i>JP 18 (2021)</i>	Европейская и Британская фармакопеи (2024) <i>Ph. Eur. and BP (2024)</i>	Индийская фармакопея (2022) <i>IP (2022)</i>	Китайская фармакопея (2020) <i>ChP (2020)</i>	ГФ РФ XV изд. (2023) <i>Ph. Rus. XV (2023)</i>
Тип воды <i>Type of water</i>	ВДИ/СВДИ <i>WFI/SWFI</i>	ВДИ/СВДИ <i>WFI/SWFI</i>	ВДИ/СВДИ <i>WFI/SWFI</i>	ВДИ/СВДИ <i>WFI/SWFI</i>	ВДИ/СВДИ <i>WFI/SWFI</i>	ВДИ <i>WFI</i>
Описание <i>Appearance</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+
Кислотность или щелочность <i>Acidity or alkalinity</i>	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+
pH	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+ 5,0–7,0	+ 5,0–7,0
Нитраты и нитриты, ppm <i>Nitrates and nitrites, ppm</i>	-/-	-/-	-/-	+/+ ≤0,2 NO ₃ ⁻	+/+ ≤0,6 NO ₃ ⁻ ≤0,2 NO ₂ ⁻	+ ≤0,2 NO ₃ ⁻
Аммоний, ppm ^a <i>Ammonium, ppm^a</i>	-/-	-/-	-/-	-/+ ≤0,6 (<50 мл / mL) ≤0,2 (≥50 мл / mL)	+/+ ≤0,2	+ ≤0,2
Кальций и магний <i>Calcium and magnesium</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	+
Сульфаты <i>Sulfates</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	+
Хлориды <i>Chlorides</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	+
Диоксид углерода <i>Carbon dioxide</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	+
Тяжелые металлы, ppm <i>Heavy metals, ppm</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+ ≤0,1	+ ≤0,1
Сухой остаток, % ^a <i>Residue on evaporation, %^a</i>	-/-	-/-	-/+ 0,004 (≤10 мл / mL) 0,003 (>10 мл / mL)	-/+ 0,004 (≤10 мл / mL) 0,003 (>10 мл / mL)	+/+ ≤0,001	+ ≤0,001
Электропроводность, мкСм/см, 25 °С ^b <i>Conductivity, μS/cm, 25 °C^b</i>	+/+ 1,3 (1)– 2,1 (2)– 4,7 (3)/ ≤25 (≤10 мл / mL) ≤5 (>10 мл / mL)	+/+ 2,1 (1)/ ≤25 (≤10 мл / mL) ≤5 (>10 мл / mL)	+/+ 1,3 (1)– 2,1 (2)– 4,7 (3)/ ≤25 (≤10 мл / mL) ≤5 (>10 мл / mL)	+/+ 1,3 (1)– 2,1 (2)– 4,7 (3)/ ≤25 (≤10 мл / mL) ≤5 (>10 мл / mL)	+/+ 1,3 (1)– 2,1 (2)– 4,7 (3)/ ≤25 (≤10 мл / mL) ≤5 (>10 мл / mL)	+ 1,3 (1)– 2,1 (2)– 4,7 (3)
Общий органический углерод (ООУ) ^c или окисляемые вещества (ОВ) <i>Total organic carbon (TOC)^c or oxidisable substances (OS)</i>	+/+ ООУ TOC	+/+ ООУ/ОВ TOC/OS	+/+ ООУ/ОВ TOC/OS	+/+ ООУ/ОВ TOC/OS	+/+ ООУ или ОВ/ОВ TOC or OS/OS	+ Восстанавливающие вещества <i>Reducing substances</i>
Механические включения невидимые <i>Particulate contamination: sub-visible particles</i>	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	–
Бактериальные эндотоксины, ЕЭ/мл <i>Bacterial endotoxins, EU/mL</i>	+/+ <0,25	+/+ <0,25	+/+ <0,25	+/+ ≤0,25	+/+ 0,25	+ ≤0,25

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Показатель <i>Tests</i>	Фармакопейные требования* <i>Pharmacopoeial requirements*</i>					
	Фармакопея США (2024) <i>USP 47-NF42</i> (2024)	Японская фармако- пея (2021) <i>JP 18</i> (2021)	Европейская и Британская фармакопеи (2024) <i>Ph. Eur. and BP</i> (2024)	Индийская фармакопея (2022) <i>IP</i> (2022)	Китайская фармакопея (2020) <i>ChP</i> (2020)	ГФ РФ XV изд. (2023) <i>Ph. Rus. XV</i> (2023)
Микробиологические требования <i>Microbiological monitoring</i>	+/ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>	+/ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>	+/ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>	+/ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>	+/ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>	+ ≤10 КОЕ/мл / Стерильно ≤10 CFU/mL / <i>Sterile</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено; ВДИ — вода для инъекций; СВДИ — стерильная вода для инъекций; * фармакопейные требования в соответствии со следующими изданиями: Фармакопея США 47 изд. (USP47–NF42), 2024 г.; Японская фармакопея 18 изд. (английская версия), 2021 г.; Европейская фармакопея 11 изд. (дополнение 11.5), 2024 г.; Британская фармакопея 2024, том I, 2024 г.; Индийская фармакопея 2022 изд. (английская версия), 2022 г.; Китайская фармакопея 2020, том II, 2020 г.; ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд., 2023 г.

^aВ скобках указан объем первичной упаковки.

^b Нормы показателя «Электропроводность» при поэтапной (1)–(3) оценке качества ВДИ или (/) в зависимости от объема первичной упаковки СВДИ.

^cНорма по показателю ООУ: не более 0,5 мг/л.

Note. +, testing required; –, testing not required; WFI, water for injections; SWFI, sterilised water for injections. * Pharmacopoeial requirements are presented in accordance with the following editions: USP, United State Pharmacopeia (USP47–NF42), 2024; JP, Japanese Pharmacopoeia 18th ed. (English version), 2021; Ph. Eur., European Pharmacopoeia 11th ed. (supplement 11.5), 2024; BP, British Pharmacopoeia 2024, Vol. 1, 2024; IP, Indian Pharmacopoeia 2022 (English version), 2022; ChP, Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China 2020 ed., Vol. 2, 2020; Ph. Rus., State Pharmacopoeia of the Russian Federation 15th ed., 2023.

^aThe round brackets indicate the volume of the primary container.

^b Conductivity requirements are specified for the stage-by-stage (1–3) quality control (for WFI) or for the control depending on the primary container volume (for SWFI).

^cTOC specification: not more than 0.5 mg/L.

требования (табл. 1). Незначительное расхождение касается более строгого подхода, принятого в Японской фармакопее, к оценке электропроводности — предусмотрено одноэтапное испытание с единым установленным для ВДИ и СВДИ предельным значением электропроводности 2,1 мкСм/см, которое соответствует предельному значению второго этапа испытания согласно требованиям всех рассмотренных фармакопей для СВДИ.

Важно отметить, что Фармакопея ЕАЭС в настоящее время пока не вступила в полную силу и в ней не содержатся конкретные требования к качеству ВДИ или методам испытаний. Коллегия Евразийской экономической комиссии рекомендует при производстве ЛС для медицинского применения ориентироваться на Приложение к документу «О требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств»³⁵. В Приложении изложен общий подход к получению и хранению ВДИ, который включает этапы контроля и мониторинга

микробной контаминации, предусмотренные согласно фармакопее ЕАЭС и фармакопеям стран ЕАЭС. Качество ВДИ должно соответствовать требованиям испытаний, проводимых для воды очищенной, а также дополнительным требованиям по содержанию бактериальных эндотоксинов (не менее 0,25 МЕ/мл), удельной электропроводности и содержанию ООУ. Однако методики оценки и предельные значения содержания примесей в данном документе не определены. Установленные в документе общие положения в целом соответствуют основным принципам, определенным ведущими фармакопеями в отношении качества ВДИ. Требования к качеству конечной лекарственной формы ВДИ, а именно к СВДИ, в Приложении не приводятся.

Таким образом, основным мировым трендом изменений в фармакопейных требованиях к оценке качества ВДИ является сокращение перечня испытаний, касающихся контроля содержания органических и неорганических примесей качественными методами, и замена их на количественные методы.

³⁵ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.12.2017 № 31 «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств».

Фармакопейные требования к оценке качества стерильной воды для инъекций

Общие подходы. В ходе анализа фармакопейных требований было установлено, что требования к оценке качества ВДИ и СВДИ отличаются (табл. 1). Для проверки качества готовой лекарственной формы фасованной СВДИ в изученных фармакопеях регламентировано проведение дополнительных тестов для анализа по показателям, которые предусмотрены для парентеральных лекарственных форм, таких как «Стерильность» и «Механические включения». Существенным отличием является то, что значение электропроводности устанавливают в зависимости от объема растворителя (для $V \leq 10$ мл и $V > 10$ мл). Дифференцированный подход к установлению нормативных значений электропроводности был выбран после получения результатов тестирования СВДИ в контейнерах³⁶, в которых было показано, что в процессе стерилизации и последующего хранения в фасованной стерильной воде часто обнаруживаются примеси, выделяющиеся из материалов первичной упаковки (стекло, пластик, резиновые пробки) [17–21]. В связи с этим было принято решение, что критерии тестирования электропроводности для фасованной СВДИ должны отличаться от тех, которые применяются для оценки качества нефасованной ВДИ³⁷. С учетом этого были разработаны требования для контейнеров и укупорочных средств, позволяющие их использовать для инъекционных ЛС³⁸. В Европейской фармакопее, а затем и в фармакопеях других стран были установлены пределы электропроводности для СВДИ (при 25 ± 1 °C): не более 25 мкСм/см — для контейнеров с номинальным объемом ≤ 10 мл и не более 5 мкСм/см — для контейнеров с номинальным объемом более 10 мл³⁹.

Требования Фармакопеи США и Японской фармакопеи. На основании данных, представленных в таблице 1, можно сделать вывод, что в Фармакопее США⁴⁰ для контроля ВДИ и СВДИ используют одинаковые показатели и аналитические методы (за исключением показателей «Стерильность» и «Механические включения»). Обновленные требования к испытаниям СВДИ (исключение показателей «рН», «Аммоний»,

«Кальций», «Диоксид углерода», «Сульфаты» с заменой на «Электропроводность»⁴¹) вступили в силу в 2007 г.⁴² и сохранились в том же виде в действующем издании Фармакопеи США. Полная замена испытания по показателю «Окисляемые вещества» на испытание по показателю «Общий органический углерод» была проведена в 2021 г.⁴³

Схожий подход к оценке неорганических примесей в СВДИ принят и в Японской фармакопее. Однако контроль наличия примесей органических веществ осуществляется в тесте по показателю «Окисляемые вещества», а не по количественному показателю «Общий органический углерод», который используется для оценки ВДИ. Оценка качества по показателю «Окисляемые вещества» в СВДИ также одобрена Европейской, Британской, Индийской и Китайской фармакопеями. Вместе с тем на дискуссионной площадке Европейской фармакопеи в 2024 г. представлен новый проект монографии «Вода для инъекций» (0169), в которой в разделе «Стерилизованная вода для инъекций» предложена замена качественного колориметрического метода определения окисляемых веществ на количественный тест по показателю «Общий органический углерод». Для упрощения применения теста определения ООУ также предлагается заменить реагенты сахарозу и 1,4-бензохинон соответствующими стандартными образцами. В комментарии к проекту отмечено, что использование для оценки качества СВДИ количественного метода представляет очевидные преимущества для производителей во всем мире⁴⁴.

Следует отметить, что стандартизация аналитической методики и автоматизация процедуры анализа являются важным шагом на пути международной гармонизации фармакопейных требований в части создания единого подхода к анализу качества СВДИ — широко применяемого в медицине вспомогательного вещества. Вместе с тем это потребует со стороны производителей значительных финансовых вложений, связанных с покупкой специального оборудования и соответствующих фармакопейных стандартных образцов. Известно, что при обсуждении этого решения экспертами Европейской фармакопеи

³⁶ Pharmacopeial previews: Sterile purified water. Pharmacopeial Forum. 2002; 28(4):1272.

³⁷ Там же.

³⁸ Elastomeric closures for injections. United State Pharmacopeia. USP32–NF27; 2007.

Containers — Glass. United State Pharmacopeia. USP32–NF27; 2007.

Containers — Plastics. United State Pharmacopeia. USP32–NF27; 2007.

³⁹ 07/2002:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 4th ed. Suppl. 4.2; 2002.

⁴⁰ Water for injection. Sterile water for injection. United State Pharmacopeia. USP47–NF42; 2024.

⁴¹ In-process revision: Sterile water for injection. Pharmacopeial Forum. 2005;31(3):803.

⁴² Sterile water for injection. United State Pharmacopeia. USP32–NF27, Suppl. 2; 2007.

⁴³ Sterile water for injection. United State Pharmacopeia. USP41–NF36; 2021.

⁴⁴ <https://www.edqm.eu/en/-/three-revised-texts-related-to-pharmaceutical-waters-published-in-pharmeuropa-36.3>

рассматривался вопрос о том, насколько тест определения ООУ будет подходящим для европейских производителей СВДИ в контейнерах⁴⁵.

Требования Европейской, Британской, Индийской, Китайской фармакопей и Государственной фармакопеи Российской Федерации. В Европейской, Британской, Индийской и Китайской фармакопеях для контроля качества СВДИ установлены дополнительные тесты. Причиной такого решения является не только преемственность в сохранении ранее утвержденных подходов к контролю, но и особенности качества воды, используемой для приготовления СВДИ, а также материалов первичной упаковки в этих странах. Один из таких тестов — испытание по показателю «Сухой остаток» (табл. 1). Нормативное значение по показателю согласно Европейской, Британской, Индийской фармакопеям установлено в зависимости от объема первичной упаковки, в то время как в Китайской фармакопее для фасованной и нефасованной воды регламентирована единая норма. Проведение теста на определение содержания сухого остатка («Остаток после выпаривания») в Фармакопее США было сочтено избыточным, поскольку, как было показано, неселективные тесты на электропроводность и ООУ позволяют обнаружить большинство химических соединений за исключением коллоидного диоксида кремния. Однако большая часть коллоидного диоксида кремния легко удаляется на этапах предварительной очистки воды, а незначительное его присутствие в воде за исключением экстремальных и редких ситуаций Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) признано безопасным (generally recognised as safe, GRAS)⁴⁶ [22].

Наибольшее количество дополнительных тестов для оценки качества СВДИ по сравнению с перечнем показателей, используемых для ВДИ, применяется в Индийской и Китайской фармакопеях. В СВДИ дополнительно проводится определение аммония, кальция и магния, сульфатов, хлоридов, диоксида углерода и нитратов. Кроме того, в Китайской фармакопее для СВДИ

проводятся испытания на наличие тяжелых металлов, а в Индийской фармакопее — испытание по показателю «Кислотность и щелочность». Определение pH предусмотрено Китайской фармакопеей для оценки качества СВДИ и ВДИ.

Перечень показателей, методов и нормативных значений, принятый в действующем издании ГФ РФ (ФС.2.2.0019⁴⁷) содержит только требования к оценке качества ВДИ, которые при этом практически полностью совпадают с требованиями Китайской фармакопеи для СВДИ. Исключение составляет наличие в Китайской фармакопее дифференцированного подхода к нормированию электропроводности в зависимости от объема первичной упаковки и испытания на кислотность или щелочность в ГФ РФ.

В Европейской фармакопее в 2023 г.⁴⁸ после многолетних научных дискуссий⁴⁹, а также с учетом опыта внесения соответствующих изменений в Фармакопею США произошли значительные изменения в подходе к оценке качества СВДИ. Из монографии Европейской фармакопеи (04/2023:0169⁵⁰) были удалены тесты по оценке содержания неорганических веществ (показатели: «Кислотность и щелочность», «Нитраты», «Аммоний», «Кальций и магний», «Сульфаты» и «Хлориды») в пользу одного количественного теста по показателю «Электропроводность». Кроме того, в Европейской фармакопее с 2024 г. по итогам обсуждения на 175-й сессии Европейской фармакопейной комиссии (European Pharmacopoeia Commission) в целях совершенствования оценки качества ВДИ и СВДИ был введен дополнительный метод флуориметрического обнаружения бактериальных эндотоксинов с помощью рекомбинантного фактора С (rFC), полученного на основе последовательности гена мечехвоста⁵¹. Была введена монография 2.6.32 (Тест на бактериальные эндотоксины с использованием рекомбинантного фактора С⁵²), описывающая тест для количественного определения бактериального эндотоксина, который может использоваться в качестве альтернативы классическим методам, основанным на лизате амебоцитов *Limulus* (LAL).

⁴⁵ <https://www.edqm.eu/en/-/ph-eur-to-launch-survey-for-the-use-of-total-organic-carbon-toc-test-as-a-replacement-of-oxidisable-substances-test-in-water-for-injections>

⁴⁶ Water for pharmaceutical purposes / Chemical considerations. United State Pharmacopeia. USP29–NF24; 2004.

⁴⁷ ФС.2.2.0019 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

⁴⁸ 04/2023:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.1; 2023.

⁴⁹ Water for injections, Sterilised water for injections. Pharmeuropa. 2021;(4):240–6.

Water for injections. Pharmeuropa. 2022;(7):399–402.

⁵⁰ 04/2023:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.1; 2023.

⁵¹ Comments concerning texts published in Supplement 11.4. Water for injections (0169). Water for injections in bulk and Sterilised water for injections. Bacterial endotoxins. Pharmeuropa. 2023.

⁵² 2.6.32 Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.4; 2024.

В действующем издании Британской фармакопеи⁵³ представлены требования к оценке качества СВДИ, аналогичные Европейской фармакопее.

Таким образом, существенные изменения в подходах к оценке качества СВДИ, которые произошли в последних изданиях Фармакопеи США, Японской, Европейской и Британской фармакопеи, направлены на оптимизацию и совершенствование процедуры испытания СВДИ за счет сокращения количества качественных тестов и перехода к использованию количественных методов, отличающихся большей автоматизацией процесса.

В связи с тем что Европейская фармакопея признана одной из основных в рамках гармонизации фармакопей государств – членов ЕАЭС, а фармакопея ЕАЭС ориентируется в своих требованиях на Европейскую фармакопею, при разработке нового нормативного документа на СВДИ необходимо учесть основные изменения, которые произошли в последние годы в Европейской фармакопее. Аналогичный подход необходимо использовать также для актуализации фармакопейной статьи «Вода для инъекций» в ГФ РФ, поскольку в настоящее время требования к готовой лекарственной форме растворителя отсутствуют, а перечень показателей и методов для оценки качества нефасованной воды избыточен.

Вместе с тем считаем, что в целях сохранения преемственности и возможности международной гармонизации фармакопейных требований в части оценки примесей органических веществ в рамках правового поля ЕАЭС и национальных требований Российской Федерации следует сохранить испытание по показателю «Окисляемые вещества» в качестве альтернативы тесту на «Общий органический углерод»⁵⁴. Такой подход также предоставит больше возможностей для проведения автономного тестирования, например в аптеках, экспертных организациях, а также на небольших фармацевтических предприятиях.

Практика экспертизы качества стерильной воды для инъекций в Российской Федерации

Анализ результатов испытаний 148 серий готовой лекарственной формы СВДИ (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁵⁵), выпускаемой в комплекте с биологическими лекарственными препаратами 38 российских и зарубежных произ-

водителей, проведенный в период 2018–2024 гг. в испытательном центре экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России показал, что образцы, качество которых отвечало требованиям НД по электропроводности⁵⁶, также соответствовали требованиям по всем показателям, установленным для выявления неорганических примесей⁵⁷. Не было зарегистрировано ни одного случая несоответствия образцов, в которых значение электропроводности находилось в пределах нормы, но были выявлены примеси неорганических ионов. Вместе с тем в ходе контроля образцов двух серий СВДИ одного и того же производителя, которые соответствовали качеству по 11 показателям («рН», «Кислотность и щелочность», «Аммоний», «Кальций и магний», «Сульфаты» и «Хлориды», «Сухой остаток», «Восстанавливающие вещества», «Углерода диоксид», «Нитраты и нитриты», «Тяжелые металлы»), было обнаружено их несоответствие требованиям качества по показателю «Электропроводность» (6,4 мкСм/см).

Полученные результаты продемонстрировали, что проведение испытания по показателю «Электропроводность» (нормативное значение: не более 5 мкСм/см для емкостей с номинальным объемом более 10 мл) позволяет более точно оценить качество СВДИ и обнаружить возможное загрязнение в отличие от тестирования с использованием всего перечня качественных тестов, регламентированных для выявления неорганических примесей. Возможными причинами превышения допустимого значения по показателю «Электропроводность» при соответствии качества по тестам на содержание неорганических примесей можно считать, во-первых, меньшую чувствительность качественных химических реакций, а во-вторых, появление в образце в процессе хранения примесей, испытание на присутствие которых в готовой форме СВДИ не предусмотрено. В связи с этим выявление несоответствия по показателю «Электропроводность» при подтверждении качества по содержанию неорганических примесей требует от производителя тщательного расследования и всестороннего анализа риска с целью внедрения соответствующих корректирующих мер для обеспечения стабильного качества продукции и соответствия ее заявленным характеристикам.

В ходе проведения экспертизы в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было отмечено,

⁵³ 04/2024:0169 Water for injections (incorporating from Ph. Eur. Suppl. 11.4). British Pharmacopoeia. Vol. 1; 2024.

⁵⁴ <https://www.edqm.eu/en/-/ph-eur-to-launch-survey-for-the-use-of-total-organic-carbon-toc-test-as-a-replacement-of-oxidisable-substances-test-in-water-for-injections>

⁵⁵ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110-table-S1>

⁵⁶ 01/2009:0169 Water for injections. European Pharmacopoeia. 8th ed; 2014.

⁵⁷ ФС.2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

что ряд производителей, выпускающих лекарственные препараты в комплексе с растворителем СВДИ (препараты факторов свертывания крови⁵⁸ Афстила®, Бериате®, Беринерт®, Идельвион®, Коаплекс), предложил при оценке качества СВДИ замену качественных тестов на количественные методы анализа. Суть предлагаемых изменений заключалась в том, что в дополнение к инструментальным методам измерения электропроводности и ООУ для количественной оценки примесей аммония ($\leq 0,2$ ppm), кальция и магния ($0,05$ ммоль/л), хлоридов ($0,5$ ppm), нитратов ($0,2$ ppm) и сульфатов ($\leq 0,5$ ppm) предложено использовать метод ионной хроматографии. К преимуществам альтернативного метода можно отнести широкий диапазон определяемых концентраций ионов (от 1 ppb до 1000 ppm без разбавления), высокую селективность, быстрое получение результатов (до 10 ионов за 10 – 15 мин) и малые объемы анализируемых проб (обычно 10 – 50 мкл)⁵⁹. Однако этот метод не позволяет в полной мере учитывать вклад других примесей, оценка которых предусмотрена по таким показателям, как «Кислотность и щелочность», «Тяжелые металлы», «Диоксид углерода».

Поскольку в большинстве рассматриваемых фармакопей при контроле качества СВДИ используется подход, основанный на полной замене большинства качественных тестов на определение электропроводности и ООУ, то, по мнению авторов статьи, нет необходимости в использовании дополнительного метода с использованием дорогостоящего оборудования и применения соответствующих стандартных образцов в рутинном контроле. Описанный выше подход с применением альтернативного метода (ионная хроматография) следует считать узкоспециализированным, который может быть использован, в частности, для установления вида примеси и получения точных количественных значений по отдельным показателям, по которым не существует подходящих качественных реакций.

Таким образом, испытание по показателю «Электропроводность» позволяет определить наличие большинства возможных неорганических примесей в СВДИ. В случае несоответствия по данному показателю или возникновения

рисков появления нового вида загрязнения производитель может использовать для идентификации неорганической примеси более чувствительный метод ионной хроматографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в ведущих мировых фармакопеях произошли значительные изменения требований к оценке качества растворителя лекарственных средств – воды для инъекций и стерильной воды для инъекций, основным трендом которых является оптимизация процедуры испытания за счет сокращения и замены качественных методов анализа органических и неорганических примесей в пользу перехода к использованию количественных методов (определение электропроводности и общего органического углерода), характеризующихся автоматизацией процедуры анализа. Показана эффективность данного подхода в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при проведении экспертизы качества биологических лекарственных препаратов, выпускающихся в комплексе с растворителем (стерильная вода для инъекций).

Обновленные требования к качеству воды для инъекций и стерильной воды для инъекций в действующем издании Европейской фармакопеи (07/2024:0169) могут быть использованы при подготовке стандарта качества на фасованную стерильную воду для инъекций в рамках законодательного регулирования ЕАЭС, а также для актуализации фармакопейной статьи «Вода для инъекций» Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Введение в действие этих требований позволит гармонизировать национальные фармакопейные требования в соответствии с международными документами и установить единые подходы к оценке качества воды для инъекций российских и зарубежных производителей. Кроме того, оптимизация процедуры анализа позволит повысить качество как растворителя, так и лекарственного препарата, в комплексе с которым он выпускается, что обеспечит возможность автономного тестирования в экспертных учреждениях, аптеках и на небольших фармацевтических предприятиях.

Литература/References

1. Матвеева ОА, Ковалева ЕЛ, Пономаренко АА. Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):217–27. Matveeva OA, Kovaleva EL, Ponomarenko AA. Assessment and control of organic impurities in medicinal products: A review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):217–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-217-227>
2. Машин ВВ, Сергеев АН, Мартынова НН, Антипина ТВ, Саканян ЕИ, Катаева ВВ, Загидуллин НВ. Минимизация риска вирусной контаминации гетерологичных имму-

⁵⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁵⁹ Саяхов РИ, Хацринова ЮА. Ионная хроматография. Методические указания к лабораторной работе. Казанский национальный исследовательский технологический университет; 2021.

- ноглобулинов в рамках требований Государственной фармакопеи Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(2):112–23. Mashin VV, Sergeev AN, Martynova NN, Antipina TV, Sakanyan EI, Kataeva VV, Zagidullin NV. Minimisation of the viral contamination risk of heterologous immunoglobulins in the context of the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(2):112–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-112-123>
3. Sheinin EB. Pharmacopoeial methods and tests. In: *Specification of drug substances and products*. Elsevier; 2020. P. 607–37. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00023-3>
 4. De A, De S, Saha N, Das B, Naskar S, Samanta A. Pharmacopoeias, national formulary and extra pharmacopoeia. In: *Dosage forms, formulation developments and regulations*. Academic Press; 2024. P. 83–98. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91817-6.00011-5>
 5. Суханова СМ, Минаева НМ. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):99–108. Sukhanova SM, Minaeva NM. Comparative analysis of Russian and foreign pharmacopoeial requirements for the quality control of water for injection: Challenges and ways of harmonisation. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):99–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-99-108>
 6. Bevilacqua AC. Calibration and performance of a conductivity system to meet USP 23. *Ultrapure Water*. 1996;13(8):25–34.
 7. Bhavna, Ojha A, Bhargava S. International Council for Harmonisation (ICH) guidelines. *Regulatory affairs in the pharmaceutical industry*. Academic Press; 2022. P. 47–74. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822211-9.00008-3>
 8. Torres G, Arsitio A, Genovesi C. Comparison of EP “Heavy metals” test with USP conductivity test. *Pharm Technol*. 2005;29:80–2.
 9. Matsuda R, Ishibashi M, Uchiyama M, Hiraoka T, Hoshida H, et al. Total organic carbon as an index for specification of water for injection. *J Assoc Off Anal Chem*. 1987;70(4):681–6. PMID: 3624176
 10. Crane GA, Mittleman MW, Stephan M. Total organic carbon measurement as a substitute for the USP oxidizable substances test. *J Parenter Sci Technol*. 1991;45(1):20–8. PMID: 1901086.
 11. Shetty A, Goyal A. Total organic carbon analysis in water – a review of current methods. *Materials Today: Proceedings*. 2022;65:3881–6. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.07.173>
 12. Wang S, Qin H, Liu Y, Wang M, Feng Y, Guo L. A new TOC measuring device based on UV oxidation and electrical conductivity measurement. *Integr Ferroelectr*. 2022;228(1):142–56. <https://doi.org/10.1080/10584587.2022.2072130>
 13. Kameyama Y, Matsuhama M, Mizumaru C, Saito R, Ando T, Miyazaki S. Comparative study of pharmacopoeias in Japan, Europe, and the United States: Toward the further convergence of international pharmacopoeial standards. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(12):1301–13. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00621>
 14. Tanaka K, Matsuhama M, Saito R, Miyazaki S. Consideration for promoting pharmacopoeial harmonization based on a case study of the preparation and revision process for Japanese Pharmacopoeia general notices. *Jpn J History Pharm*. 2023;58(1):26–35. https://doi.org/10.34531/jjhp.58.1_26
 15. Pratap Singh Jadaun G, Rastogi S, Kumar A, Chauhan J, Kumar Sharma S, Kumar M, et al. Ensuring the quality of medicines in India: An update on the development, modernization, and harmonization of drug standards in the Indian Pharmacopoeia. *Saudi Pharm J*. 2023;31(12):101825. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101825>
 16. Xu X, Xu H, Shang Y, Zhu R, Hong X, Song Z, Yang Z. Development of the general chapters of the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition: A review. *J Pharm Anal*. 2021;11(4):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.jpah.2021.05.001>
 17. Shreiner R. Stability of standard electrolytic conductivity solutions in glass containers. *J Res Natl Inst Stand Technol*. 2002;107:393–9. <https://doi.org/10.6028/jres.107.032>
 18. Poirier SJ, Meltzer TH. Stimuli to the revision process: Total organic carbon extractables from polymeric and glass containers. *US Pharmacopeial Forum*. 2002;28(5):1680–3.
 19. Minobe S. The quality evaluation of JP Purified Water and JP Water for Injection by conductivity and total organic carbon (TOC). *Pharm Med Device Regul Sci*. 2008;39(4):223–41.
 20. Slabicky YO, Hernandez-Cardoso A. Stimuli to the revision process: Determination of organic carbon contamination in packaged pharmaceutical water – contributions by the container. *US Pharmacopeial Forum*. 2010;36(5):1414–22.
 21. Bevilacqua AC, Clontz L, Lazar MS, Rossi B, Slabicky R, Soli TC, Hernandez-Cardoso A. Stimuli to the revision process: Updating sterile packaged water attributes: Conductivity and total organic carbon. *US Pharmacopeial Forum*. 2010;36(5):1414–22.
 22. Меньшикова СВ, Кетова ГГ, Попилов МА. Малоизвестные свойства Полисорба МП (диоксида кремния коллоидного). *Главный врач Юга России*. 2018;(1):32–4. Menshikova SV, Ketova GG, Popilov MA. Under-reported properties of Polisorb MP (colloidal silica). *Chief Physician of the South of Russia*. 2018;(1):32–4 (In Russ.). EDN: YMOYLV

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещена таблица S1. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110-table-S1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **С.М. Суханова** — идея и дизайн исследования, критический пересмотр содержания, научное редактирование и корректировка текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации; **А.А. Семенов** — дизайн исследования, анализ литературных данных, интерпретация результатов, написание текста рукописи; **Н.М. Минаева** — написание и обсуждение текста рукописи.

Additional information. Table S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-97-110-table-S1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **S.M. Sukhanova** conceived the study idea, designed the study, critically revised and proofread the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. **A.A. Semenov** designed the study, analysed literature data, interpreted the results, and drafted the manuscript. **N.M. Minaeva** drafted and discussed the manuscript.

Об авторах / Authors

Суханова Светлана Михайловна, канд. биол. наук / Svetlana M. Sukhanova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6621-4384>

Семенов Андрей Александрович, канд. биол. наук / Andrey A. Semenov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-2585>

Минаева Наталья Михайловна / Natalia M. Minaeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1958-7342>

Поступила 20.09.2024

После доработки 13.01.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Received 20 September 2024

Revised 13 January 2025

Accepted 21 March 2025