

Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации

С. М. Суханова*, Н. М. Минаева

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

Для растворения лекарственных форм для парентерального введения используется вода для инъекций стерильная, к которой предъявляются особые требования. Отсутствие в настоящее время в Российской Федерации фармакопейного стандарта на стерильную воду для инъекций, а также принятая государствами — членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) концепция гармонизации фармакопей, в качестве основной задачи которой выдвигается определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств контроля, обуславливает необходимость и актуальность разработки соответствующего документа. Цель работы — изучение возможности гармонизации отечественных и международных фармакопейных требований к оценке качества растворителя лекарственных средств — стерильной воды для инъекций. В статье приведены результаты сравнительного анализа требований девяти ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций (перечень показателей, нормы, методы). Требования, предъявляемые к оценке качества стерильной воды для инъекций, в России и за рубежом различаются как по перечню показателей, так и по методам их определения. По данным проанализированных монографий качество стерильной воды для инъекций нормируется по 12–18 показателям. Наиболее значимые расхождения требований фармакопей стран — участниц ЕАЭС относятся к девяти показателям качества. Авторами предложены гармонизированные с международными требованиями подходы, предусматривающие использование более точных современных методик, оптимизацию перечня показателей и установление пределов содержания примесей для контейнеров с различным номинальным объемом для подготовки стандарта качества стерильной воды для инъекций к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации и фармакопею стран — участниц ЕАЭС.

Ключевые слова: стерильная вода для инъекций; биологические лекарственные препараты; оценка качества; показатели качества

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-99-108>

Контактное лицо: Суханова Светлана Михайловна; SuhanovaSM@expmed.ru

Comparative Analysis of Russian and Foreign Pharmacopoeial Requirements for the Quality Control of Water for Injection: Challenges and Ways of Harmonisation

S. M. Sukhanova*, N. M. Minaeva

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

Parenteral dosage forms are dissolved using sterile water for injection whose quality is regulated by special requirements. The lack of a monograph on sterile water for injection in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, as well as the concept of harmonisation of pharmacopoeial standards adopted by the member states of the Eurasian Economic Union (EEU), which promotes the development of a unified system of product quality attributes, test methods and means of control, support the need for and importance of the elaboration of a special document. The aim of the work was to study the possibility of harmonisation of Russian and international pharmacopoeial requirements for the quality control of sterile water for injection used as a solvent for medicinal products. The article presents the results of a comparative analysis of requirements of the nine leading world pharmacopoeias and pharmacopoeias of the EEU member states for the quality control of sterile water for injection (lists of test parameters, norms, test methods). The Russian and foreign requirements for the quality control of sterile water for injection differ both in terms of test parameters and test methods used. The analysis of monographs showed that the quality of sterile water for injection is controlled using 12–18 parameters. The most significant differences in the pharmacopoeial requirements of the EEU member states affect nine quality attributes. The authors propose approaches that are harmonised with international requirements and involve the use of more accurate modern test procedures, optimisation of the list of test parameters and establishment of impurity limits for containers with different capacities in order to prepare a monograph on sterile water for injection for inclusion into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the EEU Pharmacopoeia.

Key words: sterile water for injection; biological medicinal products; quality control; quality attributes

For citation: Sukhanova SM, Minaeva NM. Comparative analysis of Russian and foreign pharmacopoeial requirements for the quality control of water for injection: challenges and ways of harmonization. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):99–108. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-99-108>

*Corresponding author: Svetlana M. Sukhanova; SuhanovaSM@expmed.ru

Вода для инъекций служит для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных препаратов. Для растворения либо разведения субстанций или препаратов для парентерального введения непосредственно перед применением в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, используется фасованная вода для инъекций стерильная. Стерильную воду для инъекций получают из воды для инъекций нефасованной, и она не должна содержать никаких дополнительных веществ¹. В качестве растворителя лекарственных форм для инъекций фасованная вода для инъекций выпускается как в виде самостоятельного препарата, так и в комплекте с лекарственным средством (ЛС). Производители иммунобиологических лекарственных препаратов, главным приоритетом которых является эффективность, низкая реактогенность и безопасность ЛС, как правило, выпускают препараты в комплекте с растворителем, требования к которому включают в нормативную документацию [1]. Учитывая значимость этих препаратов, важно и актуально наличие стандарта качества и для растворителя. В связи с тем, что растворитель является составной частью ЛС, к качеству стерильной воды для инъекций должны предъявляться фармакопейные требования². До 2002 г. требования к фасованной воде для инъекций в Российской Федерации регламентировались ФС 42-213-96 Вода для инъекций в ампулах и ФС 42-2998-99 Вода для инъекций во флаконах, однако на сегодняшний день они утратили свою актуальность [2].

В настоящее время приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 утверждены ОФС и ФС, вошедшие в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. Однако требования к воде для инъекций, изложенные в ФС.2.2.0019.18 Вода для инъекций (ГФ РФ XIV изд.), как и ранее в ФС.2.2.0019.15 Вода для инъекций (ГФ РФ XIII изд.), распространяются только на нефасованную нестерильную воду. Для воды, используемой для растворения парентеральных ЛС, получаемых непосредственно перед применением, предусматривается лишь одно дополнительное требование — вода должна быть стерильна. Другие требования к качеству воды для инъекций, фасованной, в отечественную фармакопею в настоящее время не включены³. Учитывая, что до 1 января 2022 г. нормативная документация должна быть приведена в соответствие со статьями ГФ РФ XIV изд., производители поставлены перед необходимостью выбора между требованиями ФС.2.2.0019.18 к качеству

нефасованной воды для инъекций и требованиями, изложенными в монографиях зарубежных фармакопей.

Включение в нормативную документацию требований отечественной фармакопеи к нефасованной воде для инъекций не представляется возможным, особенно для зарубежных производителей, поскольку не только методы, но и нормы для большинства показателей качества не соответствуют нормам ведущих фармакопей, в соответствии с которыми растворитель выпускается за рубежом. Кроме того, отсутствие в Российской Федерации фармакопейного стандарта на фасованную воду для инъекций создает значительные проблемы при выборе показателей, норм и методов контроля качества при производстве и регистрации как растворителя, так и самого лекарственного препарата, выпускаемого в комплекте, тем более что при государственной регистрации к российским и зарубежным ЛС должны предъявляться одинаковые требования⁴.

Необходимость решения этого вопроса обусловлена также принятием в настоящее время государствами — членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) концепции гармонизации фармакопей, в качестве основной задачи которой выдвигается определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств контроля при соответствии их мировым фармакопейным стандартам⁵.

Таким образом, выбор оптимальных гармонизированных требований к качеству воды для инъекций стерильной в рамках подготовки Фармакопеи ЕАЭС (Фармакопея Союза), а также создание национального фармакопейного стандарта в Российской Федерации является актуальной задачей.

Цель работы — изучение возможности гармонизации отечественных и международных фармакопейных требований к оценке качества растворителя лекарственных средств — стерильной воды для инъекций.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- провести сравнительный анализ требований монографий ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций (перечень показателей, нормы, методы);
- определить подходы к установлению фармакопейных требований к качеству стерильной воды для инъекций в России и в странах — участницах ЕАЭС, гармонизированных с требованиями ведущих зарубежных фармакопей.

¹ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

² Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2009.

³ Приказ Минздрава России от 31.10.2018 № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

⁴ Приказ Минздрава России от 31.10.2018 № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

Приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.2006 № 736 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств».

⁵ Концепция гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза. Утверждена Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.09.2015 № 119.

Для решения поставленных задач использовали материалы монографий девяти ведущих зарубежных фармакопей, в том числе стран — участниц ЕАЭС: Европейской фармакопеи (ЕФ)⁶, Британской фармакопеи (БрФ)⁷, фармакопей Японии (ЯФ)⁸ и Индии (ИФ)⁹, Международной фармакопеи (МФ)¹⁰, фармакопей США (ФСША)¹¹, а также Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ)¹² и Республики Казахстан (ГФ РК)¹³. Требования фармакопеи Республики Армения рассматривали в рамках изучения действующих в Республике требований Европейской, Международной, Американской и Британской фармакопей¹⁴. Учитывая, что согласно ОФС.1.4.1.0007.15¹⁵ вода, используемая для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС Вода для инъекций, при проведении сравнительного анализа использовали требования ФС.2.2.0019.15 и ФС.2.2.0019.18 в ГФ РФ XIII и XIV изд. соответственно¹⁶.

Показатели качества

Требования к качеству фасованной воды для инъекций и методам ее оценки за рубежом установлены в соответствующих монографиях фармакопей этих стран: «Вода для инъекций стерильная»¹⁷ или «Стерилизованная вода для инъекций»¹⁸. Стерильная вода для инъекций в большинстве фармакопей определяется как вода для инъекций нефасованная, разлитая в подходящие контейнеры, укупоренная и подвергнутая стерилизации нагреванием в условиях, обеспечивающих соответствие готового продукта испытанию на бактериальные эндотоксины. Она должна быть прозрачной и бесцветной. Требование отсутствия у воды запаха предусмотрено МФ, ГФ РФ и ИФ¹⁹. Результаты анализа требований монографий, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что для оценки качества стерильной воды для инъекций используют от 12 до 18 показателей. Следует отметить, что для всех изученных фармакопей общими являются требования оценки качества по семи показателям: «Описание», «Восстанавливающие/Окисляемые вещества», «Аммоний/Аммиак», «Хлориды», «Сульфаты», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины». Качество

воды по показателям «Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток», «Нитраты / Нитраты и нитриты» и «Кислотность или щелочность» не определяется по требованиям фармакопей США, а содержание ионов кальция и магния не нормировано фармакопей Японии [3].

Оценка содержания примесей алюминия регламентируется странами — членами ЕАЭС, ЕФ и БрФ только для воды, предназначенной для производства растворов для диализа. Различия в перечне по остальным показателям могут быть следствием того, что, с одной стороны, подтверждение качества по ним проводится на стадии нефасованной воды для инъекций, а с другой стороны, несколько методик было объединено в одну, в частности методики определения содержания нескольких анионов и катионов — в методику определения удельной электропроводности [4].

В связи с тем, что испытание воды по показателю «рН» не является информативным, в большинстве фармакопей оно заменено определением кислотности или щелочности, отражающим количественное содержание в воде веществ, способных нейтрализовать соответственно щелочи или кислоты. Оценка качества одновременно по показателям «рН» и «Кислотность или щелочность» сохранена только в требованиях ГФ РФ XIII изд. и ГФ РК²⁰ [5]. В актуализированной ФС.2.2.0019.18 ГФ РФ XIV изд. испытание по данному показателю не предусмотрено и исключено как избыточное²¹.

Сходная ситуация наблюдается и в отношении оценки качества стерильной воды по показателям «Электропроводность» и «Тяжелые металлы». По требованиям ГФ РФ XIII и XIV изд., ГФ РК, ГФ РБ, а также БрФ и ЯФ качество воды должно оцениваться по обоим показателям. Согласно требованиям других фармакопей, качество воды регламентируется, как правило, по одному из этих показателей. В частности, МФ и ИФ предусматривают испытание по показателю «Тяжелые металлы», прочие — по показателю «Электропроводность». Исключение составляет ФСША, требования которой не регламентируют оценку качества стерильной воды для инъекций ни по одному из этих показателей. В ЕФ при наличии контроля качества

⁶ 01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

⁷ Water for injections. British Pharmacopoeia; 2012.

⁸ Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

⁹ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

¹⁰ Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

¹¹ Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

¹² Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

¹³ Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

¹⁴ Требования, предъявляемые к государственной регистрации лекарств в Республике Армения. Ереван; 2017.

¹⁵ Общая фармакопейная статья 1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹⁶ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

¹⁷ Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

¹⁸ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

¹⁹ 01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

Water for injection. British Pharmacopoeia; 2012.

²⁰ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

²¹ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

²⁰ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

²¹ Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Таблица 1. Перечень показателей оценки качества стерильной воды для инъекций согласно требованиям различных фармакопей

Table 1. List of test parameters used by different pharmacopoeias to control the quality of sterile water for injection

Показатель Test parameter	Наименование фармакопей Pharmacopoeia								
	ГФ РФ ^a XIII, XIV Ph. Rus. ^a 13, 14th	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	ГФ РБ I Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	БрФ (2012) BP (2012)	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41
Описание Appearance	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH pH	+,-	+	-	-	-	-	-	-	+
Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/subvisible)	-/-	-/+	-/+	-/+	+	-/+	-/+	-/+	-/+
Уд. электропроводность / Электро- проводность Specific conductance / Conductivity	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Кислотность или щелочность Acidity or Alkalinity	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток Residue on evaporation / Dry residue	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Восстанавливающие/Окисляемые вещества Reducing/Oxidisable substances	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Углерода диоксид / Диоксид углерода Carbon dioxide	+	-	-	-	+	-	-	-	+
Нитраты / Нитраты и нитриты Nitrates / Nitrates and nitrites	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Аммоний/Аммиак Ammonium/Ammonia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хлориды Chlorides	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сульфаты Sulfates	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кальций и магний / Кальций Calcium and Magnesium / Calcium	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Тяжелые металлы Heavy metals	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Алюминий Aluminium	+ ^b	+ ^b	+ ^b	+ ^b	-	+ ^b	-	-	-
Номинальный объем Fill volume	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Стерильность Sterility	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, МФ — Международная фармакопея, БрФ — Британская фармакопея, ЯФ — фармакопея Японии, ИФ — фармакопея Индии, ФСША — фармакопея США.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b испытание предусмотрено только для воды, предназначенной для производства растворов для диализа.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Int. — International Pharmacopoeia, BP — British Pharmacopoeia, JP — Japanese Pharmacopoeia, IP — Indian Pharmacopoeia, USP — United States Pharmacopoeia.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b test required only for water for preparation of dialysis fluids.

по показателю «Электропроводность» требование оценки стерилизованной воды для инъекций по показателю «Тяжелые металлы» признано избыточным, и в 2009 г. данный показатель был исключен из монографии Water for injections.

Оценка примесей углерода диоксида сохранилась только в требованиях ГФ РФ XIII и XIV изд., ФСША и МФ²². В остальных фармакопеях вклад данной примеси оценивается по удельной электропроводности, позволяющей определить общее содержание электролитов в воде [3]. Результаты сравнительного анализа показали, что в требованиях фармакопей большинства стран наблюдается тенденция оптимизации и уменьшения количества показателей качества фасованной воды. Такое направление изменений, безусловно, положительно влияет на сокращение продолжительности анализа, а также его стоимости, особенно при проведении экспертизы качества растворителя, выпускаемого в комплекте с дорогостоящим ЛС.

Методы и нормы

Различные подходы к выбору перечня показателей, необходимых для оценки качества, нашли свое отражение в методах и нормах, установленных ведущими фармакопеями к стерильной воде для инъекций. Для оценки качества фасованной воды для инъекций по 12 показателям: «рН», «Механические включения», «Номинальный объем», «Удельная электропроводность / Электропроводность», «Кислотность или щелочность», «Углерода диоксид», «Кальций и магний», «Восстанавливающие/Окисляемые вещества», «Сульфаты», «Остаток после (при) выпаривания», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины» используются одинаковые методы. В то же время нельзя не отметить, что при одном и том же перечне показателей нормы и методы могут различаться. Результаты анализа, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что в большинстве ведущих фармакопей используется дифференцированный подход к установлению предела нормы количественной оценки примесей в зависимости от номинального объема контейнера, обусловленный главным образом введением современных более чувствительных методов.

Более низкие нормы, установленные в ГФ РФ XIII/XIV изд., МФ и ЯФ для показателя «Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток», а также в ГФ РФ XIII/XIV изд. для показателя «Электропроводность», соответствуют нормам для воды нефасованной, установленным в фармакопеях других стран. Нормирование содержания хлорид-ионов (не более 0,5 ppm) установлено в фармакопеях большинства стран для воды, расфасованной в контейнеры с номинальным объемом до 100 мл. Методика, не предусматривающая сравнение с эталоном, используется, как правило, лишь при определении наличия хлорид-ионов в воде, расфасованной в контейнеры с номинальным объемом более 100 мл, и только по требованиям МФ, ГФ РФ XIII/XIV изд. и ЯФ — для любых объемов фасовки. Аналогично представлены требования в ЕФ и ФСША по допустимому содержанию примеси ионов

аммония для воды в контейнерах с различным номинальным объемом (менее 50 и более 50 мл). В фармакопеях других стран, в том числе стран ЕАЭС, регламентирована единая для всех объемов норма — не более 0,2 ppm.

Оценка наличия примесей нитратов (в ГФ РФ XIII/XIV изд. — нитратов и нитритов) регламентирована во всех ведущих фармакопеях за исключением ФСША. Для определения их содержания в ГФ РФ XIII изд., МФ и ЯФ сохранена устаревшая методика, основанная на использовании предела чувствительности реакции²³. В ГФ РФ XIV изд. граница нормы и методика, предусматривающая количественную оценку содержания примесей нитратов, гармонизированы с требованиями фармакопей стран — участниц ЕАЭС и ЕФ, однако наименование показателя сохранилось в традиционной для отечественной фармакопеи редакции — «Нитраты и нитриты».

При наличии показателя «Тяжелые металлы» во всех рассматриваемых фармакопеях принят единый предел их содержания, однако в методиках имеются незначительные отличия, касающиеся главным образом объема исследуемой пробы — от 10 до 200 мл.

Результаты сравнительного анализа, представленные в таблицах 3 и 4, свидетельствуют, что требования к оценке качества стерильной воды для инъекций, предъявляемые в фармакопеях стран — участниц ЕАЭС и ЕФ, являющейся в рамках Концепции гармонизации базовой фармакопей, также имеют различия, относящиеся к перечню показателей, их наименованию, методам оценки, а также установленным границам норм²⁴. Анализ и обобщение полученных данных позволяют сделать вывод о том, что наиболее значимые расхождения относятся к девяти показателям качества (табл. 3).

Многообразие методов испытания и допустимых пределов содержания примесей, используемых при оценке качества стерильной фасованной воды для инъекций, обуславливает необходимость и актуальность разработки единых гармонизированных фармакопейных требований как для Российской Федерации, так и для стран ЕАЭС. При разработке нового стандарта Российской Федерации и ЕАЭС на стерильную воду для инъекций (табл. 4), учитывая требования ведущих фармакопей и опыт формирования фармакопейных стандартов государств — членов ЕАЭС, целесообразно руководствоваться следующими положениями:

- проводить оценку качества по показателям: «Описание», «Механические включения (видимые и невидимые)», «Удельная электропроводность», «Номинальный объем», «Кислотность или щелочность», «Остаток после выпаривания», «Восстанавливающие вещества», «Нитраты», «Аммоний», «Хлориды», «Сульфаты», «Кальций и магний», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины»;

- привести к единообразию и использовать более современные, отражающие суть методик оценки, формулировки наименований показателей: «Удельная электропроводность» вместо «Электропроводность» или «Удельная электропроводности».

²² Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

²³ Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

²⁴ Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

Таблица 2. Требования различных фармакопей к показателям качества стерильной воды для инъекций
Table 2. Requirements of different pharmacopoeias for the quality of sterile water for injection

№ п/п	Показатель Test parameter	Наименование фармакопей Pharmacopoeia								
		ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РФ XIII ФС 2.2.0019.15 Ph. Rus. 13th FS 2.2.0019.15	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	БрФ (2012), ГФ РБ I ВР (2012), Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41
1	Описание Appearance	Без запаха Odourless	Без запаха Odourless	-	-	-	Без запаха Odourless	Без запаха Odourless	-	-
2	pH	5,0–7,0	5,0–7,0	5,0–7,0	-	-	-	-	-	5,0–7,0
3	Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/sub- visible)	-/-	-/-	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600
4	Уд. электропроводность / Электропроводность, мкСм/см Specific conductance / Conduct- ivity, µS/cm	Не более 2,1 Not more than 2,1	Не более 2,1 Not more than 2,1	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	≤25 (≤10 мл) ≤5 (>10 мл) ≤25 (≤10 mL) ≤5 (>10 mL)
5	Кислотность или щелочность Acidity or Alkalinity	Соответствие тесту Complies with the test								
6	Остаток после (при) выпари- вания / Сухой остаток, % Residue on evaporation / Dry residue, %	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	-
7	Восстанавливающие/Окисля- емые вещества Reducing/Oxidisable sub- stances	Не должно быть ^b None ^b								
8	Углерода диоксид / Диоксид углерода Carbon dioxide	Не должно быть None	Не должно быть None	-	-	-	Не должно быть None	Не должно быть None	-	Не должно быть None

Продолжение таблицы 2

№ п/п	Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia									
		ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РФ XIII ФС 2.2.0019.15 Ph. Rus. 13th FS 2.2.0019.15	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	БрФ (2012), ГФ РБ I ВР (2012), Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41	
9	Нитраты / Нитраты и нитриты, ppm Nitrates / Nitrates and nitrites, ppm	Не должно быть None	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не должно быть None	Не более 0,2 Not more than 0,2	-		
10	Аммоний / Аммиак / Соли аммония, ppm Ammonium / Ammonia / Am- monium salts, ppm	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	≤0,6 (<50 мл) ≤0,3 (≥50 мл) ≤0,6 (<50 мл) ≤0,3 (≥50 мл)	
11	Хлориды, ppm Chlorides, ppm	Не должно быть опалес- ценции No opalescence	Не должно быть опалес- ценции No opales- cence	Не более 0,5 (для V≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не должно быть опалес- ценции No opales- cence	Не более 0,5 (V≤100 мл) Not more than 0,5 (for V≤100 mL)	Не бо- лее 0,5 (V≤100 мл) Not more (V≤100 mL)	Не бо- лее 0,5 (V≤100 мл) Not more (V≤100 mL)	
12	Сульфаты, мг Sulfates, mg	Не должно быть изменений внешнего вида раствора в течение не менее 1 ч There should be no changes in the appearance of the solution for at least 1 h									
13	Кальций и магний / Кальций Calcium and Magnesium / Cal- cium	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	
14	Тяжелые металлы, ppm Heavy metals, ppm	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	-	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	-	
15	Алюминий, ppb Aluminium, ppb	-	10	10	10	10	-	-	-	-	
16	Номинальный объем Fill volume	Не менее номинального Not less than the nominal capacity									
17	Стерильность Sterility	Стерильна Sterile									
18	Бактериальные эндотоксины, МЕ/мл Bacterial endotoxins, IU/mL	Менее 0,25 Below 0,25									

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, БрФ — Британская фармакопея, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, МФ — Международная фармакопея, ЯФ — Фармакопея Японии, ИФ — Фармакопея Индии, ФСША — Фармакопея США, ФС — фармакопейная статья.

«-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b качественная реакция.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, BP — British Pharmacopoeia, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Int. — International Pharmacopoeia, JP — Japanese Pharmacopoeia, IP — Indian Pharmacopoeia, USP — United States Pharmacopoeia, FS — pharmacopoeial monograph.

«-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b qualitative test.

Таблица 3. Различия наименований и перечня показателей оценки качества стерильной воды для инъекций в фармакопеях стран — членов ЕАЭС и Европейской фармакопеи

Table 3. Differences in the names and lists of test parameters used by the pharmacopoeias of the EEU member states and the European Pharmacopoeia for the quality control of sterile water for injection

Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia				
	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14th	ГФ РБ I Ph. Bel. 1st	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	Проект стандарта для ЕАЭС и ГФ РФ XIV Draft monograph of EEU Pharmacopoeia and Ph. Rus. 14th
Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/subvisible)	-/	-/+	-/+	-/+	+/+
pH	-	-	+	-	-
Уд. электропроводность ^a / Электропроводность Specific conductance ^a / Conductivity	+/-	-/+	-/+	+/-	-/+
Остаток после выпаривания / Сухой остаток Residue on evaporation / Dry residue	+/-	-/+	+/-	-/+	-/+
Нитраты / Нитраты и нитриты Nitrates / Nitrates and nitrites	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-
Аммоний / Соли аммония / Аммиак Ammonium / Ammonium salts / Ammonia	+/-/-	-/+/-	-/+/-	-/+	+/-/-
Восстанавливающие/ окисляемые/окисляющие вещества Reducing/oxidisable/oxidising substances	+/-/-	+/-/-	-/+	-/+	+/-/-
Тяжелые металлы ^a Heavy metals ^a	+	+	+	-	+
Углерода диоксид Carbon dioxide	+	-	-	-	-

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Альтернативные показатели.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Alternative parameters.

мость», «Восстанавливающие вещества» вместо «Окисляющие вещества», «Аммоний» вместо «Соли аммония»;

- установить нормы предельного содержания примесей по показателям «Удельная электропроводность», «Аммоний» и «Остаток после выпаривания» для контейнеров с различным номинальным объемом аналогично требованиям ЕФ с использованием соответствующих методов;

- принять единое требование к оценке содержания примесей хлорид-ионов — не более 0,5 ppm для контейнеров объемом менее 100 мл;

- в целях оптимизации перечня показателей и сохранения национальных требований, а также рекомендаций ЕФ, использовать для оценки качества испытания по показателям «Тяжелые металлы» и «Удельная электропроводность» в качестве альтернативных;

- для сокращения продолжительности анализа, а также уменьшения его стоимости исключить неинформативные,

неиспользуемые большинством фармакопей показатели, в частности «Диоксида углерод» и «рН»;

- учитывая, что вода для инъекций фасованная является лекарственной формой для парентерального применения, установить требование оценки ее качества по показателю «Механические включения (видимые и невидимые)».

Выводы

Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что требования ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемые к оценке качества стерильной воды для инъекций, имеют существенные различия как по перечню показателей, так и по методам их определения. В Государственной фармакопее Российской Федерации требования к качеству стерильной фасованной воды для инъекций отсутствуют. Разработка отечественного фармакопейного стандарта, предусматривающего использование более точных современных методик, оптимизацию перечня показателей и установление

Таблица 4. Сравнение норм содержания примесей по требованиям фармакопей стран — членов ЕАЭС и Европейской фармакопеи

Table 4. Comparison of the impurity limits established by the pharmacopoeias of the EEU member states and the European Pharmacopoeia

Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia			
	ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РБ I, ГФ РК I Ph. Bel. 1st, Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	Проект стандарта для ЕАЭС и ГФ РФ XIV Draft monograph of EEU Pharmacopoeia and Ph. Rus. 14th
Уд. электропроводность ^b , мкСм/см Specific conductance ^b , µS/cm	Не более 2,1 Not more than 2,1		Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	
Остаток после выпаривания, % Residue on evaporation, %	Не более 0,001 Not more than 0,001		Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	
Нитраты, ppm Nitrates, ppm			Не более 0,2 Not more than 0,2	
Аммоний, ppm Ammonium, ppm	Не более 0,2 Not more than 0,2		Не более 0,6 (<50 мл) Не более 0,2 (≥50 мл) Not more than 0,6 (<50 mL) Not more than 0,2 (≥50 mL)	
Восстанавливающие вещества Reducing substances			Не должно быть ^c None ^c	
Хлориды, ppm Chlorides, ppm	+		Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	
Тяжелые металлы ^b , ppm Heavy metals ^b , ppm	Не более 0,1 Not more than 0,1		-	+
Углерода диоксид Carbon dioxide	Не должно быть None	-	-	-

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, ФС — фармакопейная статья.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b альтернативные показатели, ^c качественная реакция.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, FS — pharmacopoeial monograph.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b alternative parameters, ^c qualitative test.

пределов содержания примесей для контейнеров с различным номинальным объемом, позволит предъявлять единые требования к оценке качества стерильной воды для инъекций отечественных и зарубежных производителей, а также способствовать повышению качества лекарственных средств.

Предложенные подходы могут быть использованы при подготовке стандарта качества стерильной воды для инъекций к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации и фармакопею стран — участниц ЕАЭС, что позволит гармонизировать требования отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Шимчук ЛФ. Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(2):38–41. [Movsesyants AA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Shimchuk LF. Quality standards for immunobiological medical products — new texts in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(2):38–41 (In Russ.)]
2. Приходько АЕ, Валевко СА. Методы предварительной подготовки и получения воды для фармацевтических целей (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(10):31–40. [Prikhodko AE, Valevko SA. Methods of water preparation and conditioning for pharmaceutical purposes. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2002;36(10):31–40 (In Russ.)]
3. Leyva A, Bisquet I, De La Cruz T, Del Arco L, Ríos J, Valdés R, et al. Demonstration of the maintaining of the validated state of a system used to generate water for injection by thermocompression distillation. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2017;71(6):454–61. <https://doi.org/10.5731/pda-jpst.2017.007773>
4. Оздербиева ДА, Мальцева ЕМ. Сравнительный анализ фармакопейных требований к воде очищенной и воде

для инъекций. *Actualscience*. 2016;2(12):201–4. [Ozderbieva DA, Maltseva EM. The comparative analysis of the pharmacopoeia requirements to the purified water and water for injections. *Actualscience*. 2016;2(12):201–4 (In Russ.)]

5. Пятигорская НВ, Самылина ИА, Сапожникова ЭА, Митькина ЛИ, Лавренчук РА, Багирова ВЛ. Вода для инъекций. *Фармация*. 2010;(5):3–7. [Pyatigorskaya NV, Samylina IA, Sapozhnikova EA, Mitkina LI, Lavrenchuk RA, Bagirova VL. Water for injection. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;(5):3–7 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Суханова Светлана Михайловна, канд. биол. наук. *Svetlana M. Sukhanova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6621-4384>

Минаева Наталья Михайловна. *Nataliya M. Minaeva*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1958-7342>

Поступила 18.03.2019

После доработки 15.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 18 March 2019

Revised 15 May 2019

Accepted 16 May 2019