NEPLATENÁ KÓPIA

METODICKÝ POKYN MP 106/2012

SKÚŠANIE VÔD PRE FARMACEUTICKÉ ÚČELY

WATER TESTING FOR THE PHARMACEUTICAL PURPOSES

RD 06

Vypracoval	*Overil*	*Schválil (I)*	*Schválil (II)*
Meno: Mgr. Z. Vaňová **Funkcia**: Poverená vedením KL 3	**Meno:** PharmDr. G. Bezáková, CSc. **Funkcia**: Vedúca ÚRK	**Meno:** PharmDr. Mgr. M. Petrovič **Funkcia**: Poverený vedením SI	**Meno:** PharmDr. Ján Mazag **Funkcia**: VSÚ a riaditeľ
Dátum**:** 11.05.2012 Podpis:	Dátum: 14.05.2012 Podpis:	Dátum: 14.05.2012 Podpis:	Dátum: 14.05.2012 Podpis:

Telefón: +421 2 5070 1111 Fax: +421 2 5556 4127 Email: sukl@sukl.sk http://www.sukl.sk/

LIST ZMIEN / *LIST OF CHANGES*

Č. zmeny	Dátum zmeny	Stručný opis zmeny	Zmena/y na strane	Verzia MP v EISOD

NEOFICIÁLNA KÓPIA

OBSAH / *CONTENT*

Kap.	Podkap.	Názov	Strana
1		**ÚVODNÉ USTANOVENIA** / *INTRODUCTORY PROVISIONS*	4
	1.1	Autorské práva / *Copyright*	4
	1.2	Účel / *Purpose*	4
	1.3	Platnosť / *Validity*	4
	1.4	Zodpovednosti a kompetencie / *Responsibilities and Competencies*	4
	1.5	Použité pojmy / *Definitions*	4
	1.6	Použité skratky / *Abbreviations*	5
	1.7	Súvisiace predpisy / *Related Regulations*	5
2		**POSTUP PRI ODBERE ČISTENEJ VODY** / *SAMPLING PROCEDURE FOR PURIFIED WATER*	5
	2.1	Odber čistenej vody / *Sampling of Purified Water*	5
	2.2	Označenie nádob/ *Marking of Containers*	6
	2.3	Protokol o odbere / *Record of Sampling*	6
	2.4	Doprava vzoriek / *Transport of Samples*	6
3		**SKÚŠANIE VÔD** / *TESTING OF WATERS*	6
	3.1	Skúšobné metódy / *Test Methods*	6
	3.2	Verifikácia metód / *Methods Verification*	7
	3.3	Výsledky skúšok / *Tests Results*	7
	3.4	Uchovávanie záznamov / *Storage of Rrecords*	8
4		**ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA** / *FINAL PROVISIONS*	8
5		**PRÍLOHY** / *ANNEXES*	8
	5.1	Zoznam príloh / *List of Annexes*	8

NEPRATEĽNÁ KÓPIA

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 Autorské práva

Tento dokument je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu vedúceho služobného úradu a riaditeľa ústavu sa tento MP nesmie poskytovať osobám mimo ústavu.

1.2 Účel

Účelom tohto MP je určenie záväzného postupu pri skúšaní čistenej vody určenej na prípravu liekov, vody určenej pre parenterálne použitie, vody pre prípravu dialyzačných roztokov a vody pre riedenie dialyzačných roztokov**.**

1.3 Platnosť

Tento MP platí pre všetky skúšobné laboratóriá, ktoré majú povolenie vykonávať farmaceutické skúšanie a/alebo toxikologicko – farmakologické skúšanie na základe „*Rozhodnutia* " štátneho ústavu.

1.4 Zodpovednosti a kompetencie

Dodržiavanie ustanovení tohto MP je v kompetencii vedúcich autorizovaných laboratórií a kontrolných laboratórií ŠÚKL.

1.5 Použité pojmy

Autorizované laboratórium – skúšobné laboratórium, ktoré vlastní „Rozhodnutie" vydané Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (vykonávať farmaceutické skúšanie a/alebo toxikologicko-farmakologické skúšanie).

Farmaceutické skúšanie - je zisťovanie kvality produktov, liečiv, pomocných látok a liekov organoleptickými, fyzikálnymi, chemickými, fyzikálno-chemickými, mikrobiologickými a biologickými skúškami.

Toxikologicko-farmakologické skúšanie - je zisťovanie bezpečnosti, toxicity produktov, liečiv, pomocných látok a liekov a prípadných nebezpečných alebo nežiaducich účinkov.

Čistená voda *(Aqua purificata)* - je voda určená na prípravu liekov, na ktoré sa nevzťahuje požiadavka sterility a apyrogenity, ak nie je uvedené inak. Pripravuje sa destiláciou, výmenou iónov, reverznou osmózou alebo inou vhodnou metódou z pitnej vody.
Delí sa na čistenú vodu a čistenú vodu v obaloch (voda priamo z destilačného prístroja, zo zásobnej fľaše a zo stojatky).
Čistená voda sa uchováva za podmienok, ktoré zabezpečujú požadovanú mikrobiologickú kvalitu.

Voda na injekciu *(Aqua ad iniectabilia)* **-** je voda na prípravu liekov pre parenterálne podanie, v ktorých je voda použitá ako vehikulum (voda na injekciu v zásobníkoch) a na rozpúšťanie alebo riedenie liečiv alebo produktov pre parenterálne podanie (sterilná voda na injekcie).

NEPLATENÁ KÓPIA

Telefón: +421 2 5070 1111 Fax: +421 2 5556 4127 Email: sukl@sukl.sk http://www.sukl.sk/

Voda pre prípravu dialyzačných roztokov a riedenie dialyzačných roztokov
(Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim) - je voda pripravená destiláciou, reverznou osmózou alebo inými vhodnými metódami, na ktorú sa nevzťahuje požiadavka sterility a apyrogenity, ak nie je uvedené inak.

Pomocná látka - je chemicky jednotná alebo nejednotná látka, ktorá v množstve použitom na výrobu alebo prípravu lieku sama nemá terapeutický účinok, ale umožňuje alebo uľahčuje výrobu alebo prípravu lieku.

1.6 Použité skratky

EN	Európska norma
ISO	Medzinárodná organizácia pre normalizáciu *International Organization Standardization*
KL	Kontrolné laboratórium ŠÚKL
MP	Metodický pokyn
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NR SR	Národná rada Slovenskej republiky
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
SL	Slovenský liekopis
STN	Slovenská technická norma
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Zb.	Zbierka zákonov
Z. z.	Zbierka zákonov

1.7 Súvisiace predpisy

Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

Vyhláška MZ SR č. 129/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu lekárenskú prax

Vyhláška MZ SR č. 128/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu výrobnú prax a požiadavkách na správnu veľkodistribučnú prax

Európsky liekopis - aktuálne vydanie

OS 17/2007 Registratúrny poriadok a registratúrny plán

2 POSTUP PRI ODBERE ČISTENEJ VODY

Čistená voda určená na prípravu liekov, pri ktorých sa nevyžadujú skúšky na sterilitu a apyrogenitu, a dialyzačných roztokov.

2.1 Odber čistenej vody

Čistená voda sa odoberá podľa nasledujúcich pravidiel:
- pre fyzikálnu a chemickú kontrolu - do 1000 ml vyčistenej fľaše,
- pre mikrobiologickú kontrolu - do 100 ml sterilnej fľaše.

2.2 Označenie nádob

NEPLATENÁ KÓPIA

Každá vzorka čistenej vody určená na kontrolu musí mať štítok s nasledujúcimi údajmi:

- presné označenie, odkiaľ bol odber čistenej vody uskutočnený (napr. priamo z destilačného prístroja, zo zásobnej fľaše, z obalu),
- adresa lekárne,
- dátum prípravy,
- podpis.

2.3 Protokol o odbere

V prípade odberu čistenej vody autorizovaným laboratóriom sa vypisuje sprievodný "*Protokol o odbere vzoriek*" (pozri príloha č. 1).
V prípade, že odber si vykoná sám zákazník, napíše objednávku, ktorá musí obsahovať tieto údaje:

- názov a presnú adresu objednávateľa,
- odborný zástupca,
- dátum prípravy,
- dátum odberu a hodina,
- miesto odberu (galenické laboratórium, umyváreň, malá stojatka, destilačný prístroj - typ, zásobná stojatka a pod.),
- množstvo odobratej vzorky, použitý odberový obal,
- predmet objednávky (napr. mikrobiologická kontrola a chemická kontrola čistenej vody zo zásobníka),
- kto vzorku odobral,
- kto vzorku doručil, dátum a čas,
- kto vzorku prevzal, dátum a čas.

2.4 Doprava vzoriek

V prípade, že vzorky čistenej vody odoberá skúšobné laboratórium, musia byť transportované v termoizolačných boxoch so záznamom o teplote. Vzorky sa musia uchovávať v chladničke oddelene od ostatných vzoriek a chrániť takým spôsobom, aby nemohlo dôjsť ku kontaminácii alebo zámene. Vzorky pre mikrobiologické skúšky sa musia spracovať do 4 hodín (resp. čo najskôr).

3 SKÚŠANIE VÔD

3.1 Skúšobné metódy

Na základe predmetu objednávky autorizované laboratórium alebo kontrolné laboratórium vykoná farmaceutické skúšanie.

Pre skúšanie čistenej vody (*Aqua purificata*), vody na injekciu (*Aqua ad iniectabilia*) za účelom prípravy liekov, vody za účelom výroby dialyzačných roztokov a/alebo riedenia dialyzačných roztokov sú záväzné aktuálne články Európskeho liekopisu (pozri prílohy č. 5,6,7).

Poznámka:

NEPLATENÁ KÓPIA

Európsky liekopis nevyžaduje u čistenej vody dôkaz špecifických mikroorganizmov, napriek tomu je laboratórium zodpovedné za dôkaz ich neprítomnosti v čistenej vode. Preto sa pri mikrobiologickej kontrole čistenej vody odporúča vykonať skúšky na dôkaz špecifických mikroorganizmov – žlčtolerujúcich gramnegatívnych baktérií (podľa uváženia aj Escherichia coli a Salmonella) a Pseudomonas aeruginosa.

Laboratórium môže podľa vlastného uváženia zaradiť aj ďalšie skúšky.

3.2 Verifikácia metód

Laboratórium musí vierohodne preukázať, že vie štandardné metódy uvedené v liekopise správne reprodukovať vo svojich podmienkach (prenos metódy).
Výsledkom je verifikačný protokol.

3.3 Výsledky skúšok

Výsledky skúšok sú súčasťou protokolu o skúške (pozri príloha č. 2b/3b).
Protokol o skúške môže byť vystavený aj na jednom liste (obojstranne).
„**Protokol o skúške“** (pozri príloha č. 2a/3a) má obsahovať tieto údaje (*STN ISO 17 025:2005*):

- názov a adresu organizácie a miesto vykonania skúšky,
- jednoznačnú identifikáciu protokolu o skúške (protokolové číslo),
- meno a adresu zákazníka, výrobcu,
- názov vzorky (predmet skúšky),
- miesto odberu,
- identifikáciu vzorky,
- dátum odberu vzorky,
- dátum prevzatia vzorky,
- dátum vykonania skúšky,
- dátum vystavenia protokolu,
- skúšobné metódy,
- za skúšku zodpovedá,
- analytický posudok,
- strana /celkový počet strán,
- protokol schvaľuje.

V "Protokole o skúške" sa uvádza jednoznačný výsledok "***VYHOVUJE***" alebo "***NEVYHOVUJE"*.** Nemôžu byť v protokole uvedené obidva názvy.

Vzorka vyhovuje, ak vyhovujú všetky skúšané parametre.
Vzorka nevyhovuje, ak nevyhovuje jeden parameter.
V záujme správnej identifikácie vzorky sa odporúča k protokolu o skúške pripojiť protokol o odbere vzoriek.

3.4 Uchovávanie záznamov

Vedúci laboratórií sú zodpovední za uchovávanie záznamov o skúškach na obdobie 5 rokov.

4 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

NEPLATENÁ KÓPIA

MP č. 106/2009 účinný od 10.12.2009 sa ruší.
Tento MP nadobúda účinnosť 15. 05. 2012.

5 PRÍLOHY

5.1 Zoznam príloh

č. 1 Protokol o odbere vzoriek

č. 2a Protokol o skúške (Aqua purificata)

č. 2b Výsledky skúšok (Aqua purificata)

č. 3a Protokol o skúške (Aqua ad iniectabilia)

č. 3b Výsledky skúšok (Aqua ad iniectabilia)

č. 4 Kódovanie

č. 5 Aktuálny článok Ph. Eur. Aqua purificata

č. 6 Aktuálny článok Ph. Eur. Aqua ad iniectabilia

č. 7 Aktuálny článok Ph. Eur. Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim

NEREDIGOVANÁ KÓPIA

NÁZOV A ADRESA LABORATÓRIA

PROTOKOL O ODBERE VZORIEK
Aqua purificata č. /20XX

č. vzorky (*pridelené laboratóriom***)**

Názov a sídlo Výrobca			
Odborný zástupca			
Dátum prípravy		**Dátum /hodina odberu**	

.

Miesto odberu	Galenické laboratórium	Umyváreň
Destilačný prístroj-typ		
Zásobník		**X**
Stojatka		
Množstvo		CH - 1000 ml M - 100 ml
Obal		1000-ml sklenená fľaša 100-ml sklenená sterilná fľaša

Vzorku odobral..... Dátum..... Čas.....

Vzorku doručil..... Dátum..... Čas.....

Teplota pri preprave.....

Vzorku prevzal..... Dátum..... Čas.....

NEPLATENÁ KOPIA

Telefón: +421 2 5070 1111 Fax: +421 2 5556 4127 Email: sukl@sukl.sk http://www.sukl.sk/

NÁZOV A ADRESA LABORATÓRIA

Str. č.1 z X strán

P R O T O K O L O S K Ú Š K E
č. A-XXXX/rok

Kontrolovaný subjekt (meno, adresa) Výrobca		**Dátum prevzatia vzorky**	
Zmluva/objednávka		**Dátum vykonania skúšok**	od: do:
Zákazka		**Dátum vystavenia protokolu**	

Údaje o vzorke

Lab. číslo vzorky		
Názov vzorky	*Aqua purificata*	
Čas použiteľnosti	*(ak je udané)*	**Číslo šarže / dátum prípravy**
Veľkosť balenia	*100 ml ....*	**Počet balení**
Opis balenia	*Sterilná NTS fľaša ...*	
Miesto odberu	*Z destil. prístroja, zo zásobnej fľaše, zo stojatky....*	
Spôsob dodania/ meno	*Meno osoby, ktorá vzorku dodala (priniesla)*	
Účel skúšky:		

Názor na vyhlásenie súladu/nesúladu výsledkov skúšok so špecifikáciami Ph.Eur.

Skúšaná vzorka...*Aqua purificata*..... š.:.....
objednávateľ.....

VYHOVUJE / NEVYHOVUJE

špecifikáciám .....uvedeným v časti .....*skúšobného predpisu Ph. Eur X.Y 0X/200X:000X*

Názory a interpretácie sa uvádzajú na základe požiadavky zákazníka.
Názor na vyhlásenie bol vytvorený na základe porovnania výsledkov skúšok uvedených v tomto protokole s hodnotami uvedenými v *Ph. Eur. X.Y 0X/20XX:000X* . Porovnanie sa týka všetkých výsledkov uvedených parametrov skúšok.
Prehlásenia a upozornenia:
Výsledky skúšok sa vzťahujú iba na predmet skúšky.
Tento protokol sa môže kopírovať iba ako celok, jednotlivé jeho časti len s písomným súhlasom skúšobného laboratória.
Reklamovať výsledky skúšok možno do 30 dní od dátumu odoslania výsledkov zákazníkovi.
Zvyšky vzoriek po analýze sú uchovávané v zmysle zmluvy ….

Dátum:

Schválil:
Meno, funkcia, podpis

NEPLATENÁ KÓPIA

NÁZOV A ADRESA LABORATÓRIA

Str.č. 2 z X strán

Protokol o skúške č. A-XXXX/rok

V Ý S L E D K Y S K Ú Š O K

Názov vzorky: AQUA PURIFICATA
Lab. číslo vzorky:

a/ Skúšky na chemickú čistotu: *Ph. Eur. X.Y 0X/20XX:000X*

Hodnotený ukazovateľ	Výsledok merania	Neistota v %	Špecifikovaný limit
Konduktivita*			4,3 $\mu S.cm^{-1}$ / 20°C
Dusičnany			max. 0,2 ppm
Ťažké kovy			max. 0,1 ppm
Hliník**			max. 10 ppb
Kyslosť alebo zásaditosť			vyhovuje
Oxidovateľné látky			vyhovuje
Chloridy			vyhovuje
Sírany			vyhovuje
Amónium			max. 0,2 ppm
Vápník a horčík			vyhovuje
Zvyšok po odparení			max. 0,001%

* Ak Aqua purificata zo zásobníkov vyhovuje požiadavkám na konduktivitu predpísanú pre Aqua ad iniectabilia (0169) v zásobníkoch, nie je potrebné vykonať predpísanú skúšku na ťažké kovy (pozri prílohy č. 5 a 6).

** *Požiadavka platí, ak je skúšaná Aqua purificata určená na prípravu/riedenie dialyzačných roztokov.*

Zodpovedný za správnosť výsledkov : (meno, funkcia, podpis)

b/ Skúšky na mikrobiálnu kontamináciu: *Ph. Eur. X.Y 0X/20XX:000X*

Hodnotený ukazovateľ	Výsledok skúšania	Špecifikovaný limit
Celkový počet aeróbnych mikroorganizmov		max. 2 x 10^2 KTJ/ml
Gramnegatívne žlčtolerujúce baktérie		neprítomnosť
Pseudomonas aeruginosa		neprítomnosť
Bakteriálne endotoxíny		menej ako 0,25 I.U./ml
Iné		

Zodpovedný za správnosť výsledkov : (meno, funkcia, podpis)

NEPRIADENÁ KOPIA

NÁZOV A ADRESA LABORATÓRIA

Str. č.1 z X strán

P R O T O K O L O S K Ú Š K E
č. A-XXXX/rok

Kontrolovaný subjekt (meno, adresa) Výrobca		**Dátum prevzatia vzorky**	
Zmluva/objednávka		**Dátum vykonania skúšok**	od: do:
Zákazka		**Dátum vystavenia protokolu**	

Údaje o vzorke

Lab. číslo vzorky		
Názov vzorky	*Aqua ad iniectabilia*	
Čas použiteľnosti	*(ak je udané)*	**Číslo šarže / dátum prípravy**
Veľkosť balenia	*100 ml ....*	**Počet balení**
Opis balenia	*Sterilná NTS fľaša ...*	
Miesto odberu	*Z destil. prístroja, zo zásobnej fľaše, zo stojatky....*	
Spôsob dodania/ meno	*Meno osoby, ktorá vzorku dodala (priniesla)*	
Účel skúšky:		

Názor na vyhlásenie súladu/nesúladu výsledkov skúšok so špecifikáciami Ph.Eur.

Skúšaná vzorka...*Aqua ad iniectabilia* ..... š.:.....
objednávateľ.....

VYHOVUJE / NEVYHOVUJE

špecifikáciám .....uvedeným v časti .....*skúšobného predpisu Ph. Eur X.Y 0X/200X:000X*

Názory a interpretácie sa uvádzajú na základe požiadavky zákazníka.
Názor na vyhlásenie bol vytvorený na základe porovnania výsledkov skúšok uvedených v tomto protokole s hodnotami uvedenými v *Ph. Eur. X.Y 0X/20XX:000X* . Porovnanie sa týka všetkých výsledkov uvedených parametrov skúšok.
Prehlásenia a upozornenia:
Výsledky skúšok sa vzťahujú iba na predmet skúšky.
Tento protokol sa môže kopírovať iba ako celok, jednotlivé jeho časti len s písomným súhlasom skúšobného laboratória.
Reklamovať výsledky skúšok možno do 30 dní od dátumu odoslania výsledkov zákazníkovi.
Zvyšky vzoriek po analýze sú uchovávané v zmysle zmluvy ….

Dátum:

Schválil:
Meno, funkcia, podpis

VERIFIKOVANÁ KOPIA

NÁZOV A ADRESA LABORATÓRIA

Str.č. 2 z X strán

Protokol o skúške č. A-XXXX/rok

V Ý S L E D K Y S K Ú Š O K

Názov vzorky: AQUA AD INIECTABILIA
Lab. číslo vzorky:

a/ Skúšky na chemickú čistotu: *Ph. Eur. X.Y 0X/200X:000X*

Hodnotený ukazovateľ	Výsledok merania	Neistota v %	Špecifikovaný limit
Konduktivita			1,1 $\mu S.cm^{-1}$ / 20°C
Dusičnany			max. 0,2 ppm
Hliník*			max. 10 ppb
Kyslosť alebo zásaditosť			vyhovuje
Oxidovateľné látky			vyhovuje
Chloridy			vyhovuje
Sírany			vyhovuje
Amónium			vyhovuje
Vápník a horčík			vyhovuje
Zvyšok po odparení			vyhovuje

* *Požiadavka platí, ak je skúšaná Aqua ad iniectabilia určená na prípravu/riedenie dialyzačných roztokov.*

Zodpovedný za správnosť výsledkov : (meno, funkcia, podpis)

b/ Skúšky na mikrobiálnu kontamináciu: *Ph. Eur. X.Y 0X/200X:000X*

Hodnotený ukazovateľ	Výsledok skúšania	Špecifikovaný limit
Sterilita		vyhovuje
Bakteriálne endotoxíny		menej ako 0,25 I.U./ml
Iné		

Zodpovedný za správnosť výsledkov : (meno, funkcia, podpis)

NEPRIADENÁ KOPIA

Kódovanie

Každá vzorka aj protokol bude nasledovne označená:

A - protokolové číslo/rok

A-XXXX/rok

A = autorizované laboratórium menovite uvedený názov.

Protokolové číslo - číselné označenie musí byť jasné. Na základe tohto označenia musí byť možná spätná rekonštrukcia skúšania, to znamená, že musia byť vyhľadateľné všetky základné primárne záznamy o skúške.

V prípade, ak je vykonaný odber Aqua purificata z dvoch odberových miest v jednom zariadení, musia byť pridelené dve protokolové čísla.

NEŘIADENÁ KÓPIA

01/2009:0008

AQUA PURIFICATA

Čistená voda

H_2O M_r 18,02

Definícia

Čistená voda je voda určená na prípravu liekov, na ktoré sa nevzťahuje požiadavka sterility a apyrogenity, ak nie je odôvodnené a povolené inak.

Čistená voda v zásobníkoch

Výroba

Čistená voda v zásobníkoch sa pripravuje destiláciou, výmenou iónov, reverznou osmózou alebo inou vhodnou metódou z vody, ktorá vyhovuje predpisom na pitnú vodu určených kompetentnou autoritou.

Čistená voda v zásobníkoch sa uchováva a distribuuje za podmienok navrhnutých tak, aby zamedzovali rast mikroorganizmov a aby sa dalo vyhnúť akejkoľvek inej kontaminácii.

Mikrobiologické sledovanie. Na zabezpečenie primeranej kontroly a sledovania počtu mikroorganizmov počas výroby a ďalšieho uchovávania sa prijmú vhodné opatrenia. Musia sa určiť primerané kritériá pohotovosti a zásahu na zistenie nepriaznivého vývoja. Za normálnych podmienok je kritickou hodnotou pre zásah 100 CFU/ml, určený membránovou filtráciou s nominálnou veľkosťou pórov najviac 0,45 µm, s použitím agaru R2A. Inkubuje sa najmenej 5 dní pri teplote 30 °C až 35 °C. Veľkosť vzorky sa volí s ohľadom na očakávaný výsledok.

Agar R2A

Kvasničný autolyzát		0,5 g
Proteázový peptón		0,5 g
Hydrolyzát kazeínu		0,5 g
Glukóza		0,5 g
Škrob		0,5 g
Hydrogenfosforečnan draselný		0,3 g
Síran horečnatý, bezvodý		0,024 g
Nátriumpyruvát		0,3 g
Agar		15,0 g
Čistená voda	do	1 000 ml

Hodnota pH sa upraví tak, aby bola po sterilizácii 7,2 ± 0,2. Sterilizuje sa zahrievaním v autokláve 15 min pri teplote 121 °C.

Kultivácia na agare R2A

– *Príprava testovacích kmeňov*. Použijú sa štandardizované stabilné suspenzie testovacích kmeňov alebo sa pripravia podľa predpisu v tabuľke 0008.-1. Naočkované kultúry sa udržujú takým systémom kultivácie, aby živé mikroorganizmy použité na inokuláciu neboli viac ako 5-krát pasážované z pôvodného primárneho inokula. Každý z bakteriálnych kmeňov sa kultivuje oddelene ako je uvedené v tabuľke 0008.-1. Na prípravu testovacích suspenzií sa použije tlmivý peptónový roztok s chloridom sodným s pH 7,0 alebo tlmivý fosforečnanový roztok s pH 7,2. Suspenzie sa použijú do 2 h alebo do 24 h, ak sa uchovávajú pri teplote 2 °C až 8 °C. Na prípravu a riedenie čerstvej suspenzie vegetatívnych buniek kmeňa *Bacillus subtilis* sa môže alternatívne pripraviť stabilná suspenzia spór, z ktorej sa použije potrebný objem na inokuláciu. Stabilná spórová suspenzia sa môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C počas doby platnosti.

– *Kultivácia*. Skúša sa každá šarža hotovej živnej pôdy a každá šarža živnej pôdy pripravenej buď zo sušenej živnej pôdy alebo z predpísaných zložiek. Platne s agarom R2A sa oddelene inokulujú malým počtom (najviac 100 CFU)

NEÚRADNÁ KÓPIA

mikroorganizmov uvedených v tabuľke 0008.-1. Inkubujú sa v podmienkach opísaných v tabuľke. Získaný rast na pevných pôdach sa od vypočítanej hodnoty štandardizovaného inokula nesmie odlišovať faktorom nárastu väčším ako 2. Rast mikroorganizmov z čerstvo pripraveného inokula musí byť porovnateľný s rastom získaným na vopred odskúšanej a povolenej šarži živnej pôdy.

Tabuľka 0008.-1. – *Kultivácia na agare R2A*

Mikroorganizmus	**Príprava testovacieho kmeňa**	**Kultivácia**
Pseudomonas aeruginosa napr.: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar s hydrolyzátom kazeínu a sóje alebo bujón s hydrolyzátom kazeínu a sóje 30 °C až 35 °C 18 h až 24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30 °C až 35 °C ≤ 3 dni
Bacillus subtilis napr.: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar s hydrolyzátom kazeínu a sóje alebo bujón s hydrolyzátom kazeínu a sóje 30 °C až 35 °C 18 h až 24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30 °C až 35 °C ≤ 3 dni

Celkový organický uhlík alebo oxidovateľné látky. Vykoná sa skúška na celkový organický uhlík (2.2.44) s limitom 0,5 mg/l alebo alternatívne nasledujúca skúška na oxidovateľné látky: do 100 ml sa pridá 10 ml kyseliny sírovej, zriedenej R a 0,1 ml manganistanu draselného 0,02 mol/l a 5 min sa zahrieva pri teplote varu. Roztok musí zostať bledoružový.

Konduktivita. Určí sa konduktivita pri usporiadaní vodivostných merných článkov off-line (nezávislých) alebo in-line (zabudovaných) za týchto podmienok.

ZARIADENIE

Vodivostný merný článok:

– elektródy z vhodného materiálu, napríklad z nehrdzavejúcej ocele;
– konštanta merného článku: konštanta merného článku je bežne certifikovaná dodávateľom a následne overovaná vo vhodných časových intervaloch s použitím certifikovaného referenčného roztoku, ktorého konduktivita je menšia ako 1 500 $\mu S.cm^{-1}$, alebo porovnaním s merným článkom, ktorý má certifikovanú konštantu merného článku. Konštanta merného článku je potvrdená, ak zistená hodnota nepresahuje 2 % z deklarovanej hodnoty, inak sa musí vykonať nová kalibrácia.

Konduktometer: správnosť 0,1 $\mu S.cm^{-1}$ alebo menej pri najnižšom rozsahu.

Kalibrácia systému (vodivostný merný článok a konduktometer):

– pomocou jedného alebo viacerých vhodných certifikovaných referenčných roztokov;
– správnosť: ± 3 % z nameranej konduktivity plus 0,1 $\mu S.cm^{-1}$.

Kalibrácia konduktometra: kalibrácia sa vykoná pre každý rozsah používaného merania po odpojení vodivostného merného článku, s použitím certifikovaných presných odporov alebo zodpovedajúcich zariadení s neistotou certifikovanej hodnoty najviac 0,1 %.

Ak sa zabudované vodivostné merné články (in-line) nemôžu demontovať, kalibrácia systému sa môže vykonať pomocou kalibrovaného zariadenia na meranie konduktivity, ktorého vodivostný merný článok je umiestnený v prúde vody blízko článku, ktorý sa má kalibrovať.

Teplota merania: tolerancia ± 2 °C.

POSTUP

NEÚPLNÁ KOPIA

Zmeria sa konduktivita pri nevykompenzovanej teplote a zároveň sa zaznamená teplota. Meranie pri vykompenzovanej teplote sa môže vykonať po vhodnej validácii.

Skúšaná voda vyhovuje požiadavkám, ak konduktivita zmeraná pri zaznamenanej teplote nie je väčšia ako hodnota uvedená v tabuľke 0008.-2.

Tabuľka 0008.-2. – *Požiadavky na teplotu a konduktivitu*

Teplota (°C)	**Konduktivita ($\mu S.cm^{-1}$)**
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Pri teplotách, ktoré nie sú uvedené v tabuľke 0008.-2, sa najväčšia povolená konduktivita vypočíta interpoláciou medzi nasledujúcim nižším a vyšším údajom v tabuľke.

Ťažké kovy. Ak čistená voda v zásobníkoch vyhovuje požiadavkám na konduktivitu predpísanú pre *Vodu na injekciu* (0169) *v zásobníkoch*, nie je potrebné vykonať skúšku na ťažké kovy, predpísanú nižšie.

Vlastnosti

Vzhľad: číra a bezfarebná kvapalina.

Skúšky na čistotu

Dusičnany: najviac 0,2 ppm.

Do skúmavky, ktorá je ponorená do ľadovej vody, sa prenesie 5 ml, pridajú sa 0,4 ml roztoku chloridu draselného R 100 g/l, 0,1 ml difenylamínu, roztoku R a po kvapkách za pretrepávania 5 ml kyseliny sírovej bez dusíka R. Skúmavka sa prenesie do vodného kúpeľa s teplotou 50 °C. Po 15 min modré zafarbenie roztoku nie je intenzívnejšie ako zafarbenie referenčného roztoku pripraveného súčasne a takým istým spôsobom s použitím zmesi 4,5 ml vody bez dusičnanov R a 0,5 ml roztoku dusičnanov (2 ppm NO_3^-) R.

Hliník (2.4.17): najviac 10 ppb, ak je určená na výrobu dialyzačných roztokov.

Predpísaný roztok. K 400 ml skúšanej vody sa pridá 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Referenčný roztok. Zmiešajú sa 2 ml roztoku hliníka (2 ppm Al) R, 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 98 ml destilovanej vody R.

Slepý roztok. Zmieša sa 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Ťažké kovy (2.4.8): najviac 0,1 ppm.

K 200 ml sa pridá 0,15 ml kyseliny dusičnej 0,1 mol/l a zahrieva sa v sklenenej odparovacej miske na vodnom kúpeli dovtedy, kým sa neodparí na objem 20 ml. 12 ml tohto koncentrovaného roztoku musí vyhovovať *limitnej skúške A*. Referenčný roztok sa pripraví z 10 ml roztoku olova (1 ppm Pb) R a pridaním 0,075 ml kyseliny dusičnej 0,1 mol/l. Slepý roztok sa pripraví pridaním 0,075 ml kyseliny dusičnej 0,1 mol/l.

NEOFICIÁLNA KOPIA

Bakteriálne endotoxíny (2.6.14): menej ako 0,25 I. U./ml, ak je určená na výrobu dialyzačných roztokov bez ďalšieho vhodného postupu na odstránenie bakteriálnych endotoxínov.

Označovanie

Štítok na obale udáva, ak treba, že voda je vhodná na výrobu dialyzačných roztokov.

Čistená voda v obaloch

Čistená voda v obaloch je čistená voda v zásobníkoch, adjustovaná do obalov a uchovávaná za podmienok, ktoré zabezpečujú požadovanú mikrobiologickú kvalitu. Nesmie obsahovať žiadne prísady.

Vlastnosti

Vzhľad: číra a bezfarebná kvapalina.

Skúšky na čistotu

Musí vyhovovať požiadavkám uvedeným v odseku *Čistená voda v zásobníkoch* a týmto doplňujúcim skúškam.

Kyslosť alebo zásaditosť. K 10 ml čerstvo prevarenej a ochladenej vody v banke z bórokremičitého skla sa pridá 0,05 ml červene metylovej, roztoku R. Roztok sa nesmie zafarbiť na červeno.

K 10 ml sa pridá 0,1 ml modrej brómtymolovej, roztoku R1. Roztok sa nesmie zafarbiť na modro.

Oxidovateľné látky. K 100 ml sa pridá 10 ml kyseliny sírovej, zriedenej R a 0,1 ml manganistanu draselného 0,02 mol/l a 5 min sa zahrieva pri teplote varu. Roztok musí zostať bledoružový.

Chloridy. K 10 ml sa pridá 1 ml kyseliny dusičnej zriedenej R a 0,2 ml dusičnanu strieborného, roztoku R2. Vzhľad roztoku sa v priebehu najmenej 15 min nezmení.

Sírany. K 10 ml sa pridá 0,1 ml kyseliny chlorovodíkovej, zriedenej 7 % R a 0,1 ml chloridu bárnatého, roztoku R1. Vzhľad roztoku sa v priebehu najmenej 1 h nezmení.

Amónium: najviac 0,2 ppm.

K 20 ml sa pridá 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R. Po 5 min sa roztok pozoruje pozdĺž zvislej osi skúmavky. Roztok nesmie byť intenzívnejšie zafarbený ako referenčný roztok pripravený súčasne pridaním 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R k zmesi 4 ml roztoku amónia (1 ppm NH_4^+) R a 16 ml vody bez amónia R.

Vápnik a horčík. K 100 ml sa pridajú 2 ml tlmivého roztoku s chloridom amónnym s pH 10,0 R, 50 mg černe eriochrómovej T s chloridom sodným R a 0,5 ml dinátriumedetátu 0,01 mol/l. Vznikne intenzívne modré zafarbenie.

Zvyšok po odparení: najviac 0,001 %.

100 ml sa odparí na vodnom kúpeli do sucha a vysuší sa v sušiarni pri teplote 100 °C až 105 °C. Hmotnosť zvyšku je najviac 1 mg.

Mikrobiálna kontaminácia

Celkový počet aeróbnych mikróbov: kritérium prijateľnosti 10^2 CFU/ml (2.6.12). Použije sa agar s hydrolyzátom kazeínu a sóje.

Označovanie

Štítok na obale udáva, ak treba, že voda je vhodná na výrobu dialyzačných roztokov.

NEPRIADENÁ KÓPIA

01/2009:0169

AQUA AD INIECTABILIA

Voda na injekciu

H_2O M_r 18,02

Definícia

Voda na injekciu je voda na prípravu liekov na parenterálne použitie, v ktorých sa voda používa ako vehikulum (voda na injekciu v zásobníkoch), a na rozpúšťanie alebo riedenie liečiv alebo produktov na parenterálne použitie (sterilizovaná voda na injekciu).

Voda na injekciu v zásobníkoch

Výroba

Voda na injekciu v zásobníkoch sa získava z vody, ktorá vyhovuje predpisom na pitnú vodu ustanovených kompetentnou autoritou, alebo z čistenej vody destiláciou v prístroji, ktorého časti prichádzajúce do styku s vodou sú z neutrálneho skla, kremeňa alebo vhodného kovu. Prístroj je vybavený účinným zariadením, ktoré zabraňuje prestupu kvapiek. Správna údržba prístroja je nevyhnutná. Prvá časť destilátu získaná po uvedení prístroja do činnosti sa odstráni a ďalší destilát sa zachytáva.

Aby sa zabezpečila požadovaná kvalita vody, použijú sa validované postupy a medzioperačné monitorovanie elektrickej konduktivity, a pravidelné mikrobiologické sledovanie.

Voda na injekciu v zásobníkoch sa uchováva a distribuuje za podmienok navrhnutých tak, aby zamedzovali rast mikroorganizmov a aby sa dalo vyhnúť akejkoľvek inej kontaminácii.

Mikrobiologické sledovanie. Na zabezpečenie primeranej kontroly a sledovania počtu mikroorganizmov počas výroby a ďalšieho uchovávania sa prijmú vhodné opatrenia. Musia sa určiť primerané kritériá pohotovosti a zásahu na zistenie nepriaznivého vývoja. Za normálnych podmienok je kritickou hodnotou pre zásah mikrobiálny počet 10 CFU na 100 ml, určený membránovou filtráciou s veľkosťou pórov najviac 0,45 µm, s použitím živného agaru R2A a najmenej 200 ml vody na injekciu v zásobníku. Inkubuje sa najmenej 5 dní pri teplote 30 °C až 35 °C. Pri aseptickom postupe sa môžu vyžadovať prísnejšie kritériá zásahu.

Agar R2A

Kvasničný autolyzát		0,5 g
Proteázový peptón		0,5 g
Hydrolyzát kazeínu		0,5 g
Glukóza		0,5 g
Škrob		0,5 g
Hydrogenfosforečnan draselný		0,3 g
Síran horečnatý, bezvodý		0,024 g
Nátriumpyruvát		0,3 g
Agar		15,0 g
Čistená voda	do	1 000 ml

Hodnota pH sa upraví tak, aby bola po sterilizácii 7,2 ± 0,2. Sterilizuje sa zahrievaním v autokláve 15 min pri teplote 121 °C.

Kultivácia na agare R2A

– *Príprava testovacích kmeňov*. Použijú sa štandardizované stabilné suspenzie testovacích kmeňov alebo sa pripravia podľa predpisu v tabuľke 1927.-1. Naočkované kultúry sa udržujú takým systémom kultivácie, aby živé mikroorganizmy použité na inokuláciu neboli viac ako 5-krát pasážované z pôvodného primárneho inokula. Každý z bakteriálnych kmeňov sa kultivuje oddelene ako je uvedené v tabuľke 1927.-1. Na prípravu testovacích suspenzií

NEPRIAMENÁ KOPIA

sa použije tlmivý peptónový roztok s chloridom sodným s pH 7,0 alebo tlmivý fosforečnanový roztok s pH 7,2. Suspenzie sa použijú do 2 h alebo do 24 h, ak sa uchovávajú pri teplote 2 °C až 8 °C. Na prípravu a riedenie čerstvej suspenzie vegetatívnych buniek kmeňa *Bacillus subtilis* sa môže alternatívne pripraviť stabilná suspenzia spór, z ktorej sa použije potrebný objem na inokuláciu. Stabilná spórová suspenzia sa môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C počas doby platnosti.

– *Kultivácia*. Skúša sa každá šarža hotovej živnej pôdy a každá šarža živnej pôdy pripravenej buď zo sušenej živnej pôdy alebo z predpísaných zložiek. Platne s agarom R2A sa oddelene inokulujú malým počtom (najviac 100 CFU) mikroorganizmov uvedených v tabuľke 1927.-1. Inkubujú sa v podmienkach opísaných v tabuľke. Získaný rast na pevných pôdach sa od vypočítanej hodnoty štandardizovaného inokula nesmie odlišovať faktorom nárastu väčším ako 2. Rast mikroorganizmov z čerstvo pripraveného inokula musí byť porovnateľný s rastom získaným na vopred odskúšanej a povolenej šarži živnej pôdy.

Tabuľka 1927.-1. – *Kultivácia na agare R2A*

Mikroorganizmus	**Príprava testovacieho kmeňa**	**Kultivácia**
Pseudomonas aeruginosa napr.: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar s hydrolyzátom kazeínu a sóje alebo bujón s hydrolyzátom kazeínu a sóje 30 °C až 35 °C 18 h až 24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30 °C až 35 °C ≤ 3 dni
Bacillus subtilis napr.: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar s hydrolyzátom kazeínu a sóje alebo bujón s hydrolyzátom kazeínu a sóje 30 °C až 35 °C 18 h až 24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30 °C až 35 °C ≤ 3 dni

Celkový organický uhlík (2.2.44): najviac 0,5 mg/l.

Konduktivita. Určí sa konduktivita pri usporiadaní vodivostných merných článkov off-line (nezávislých) alebo in-line (zabudovaných) za týchto podmienok.

ZARIADENIE

Vodivostný merný článok:

– elektródy z vhodného materiálu, napríklad z nehrdzavejúcej ocele;
– konštanta merného článku: konštanta merného článku je bežne certifikovaná dodávateľom a následne overovaná vo vhodných časových intervaloch s použitím certifikovaného referenčného roztoku, ktorého konduktivita je menšia ako 1 500 $\mu S.cm^{-1}$, alebo porovnaním s merným článkom, ktorý má certifikovanú konštantu merného článku. Konštanta merného článku je potvrdená, ak zistená hodnota nepresahuje 2 % z deklarovanej hodnoty, inak sa musí vykonať nová kalibrácia.

Konduktometer: správnosť 0,1 $\mu S.cm^{-1}$ alebo menej pri najnižšom rozsahu.

Kalibrácia systému (vodivostný merný článok a konduktometer):

– pomocou jedného alebo viacerých vhodných certifikovaných referenčných roztokov;
– správnosť: ± 3 % z nameranej konduktivity plus 0,1 $\mu S.cm^{-1}$.

Kalibrácia konduktometra: kalibrácia sa vykoná pre každý rozsah používaného merania po odpojení vodivostného merného článku, s použitím certifikovaných presných odporov alebo zodpovedajúcich zariadení s neistotou certifikovanej hodnoty najviac 0,1 %.

Ak sa zabudované vodivostné merné články (in-line) nemôžu demontovať, kalibrácia systému sa môže vykonať pomocou kalibrovaného zariadenia na meranie konduktivity, ktorého vodivostný merný článok je umiestnený v prúde vody blízko článku, ktorý sa má kalibrovať.

NEPLATENÁ KOPIA

Teplota merania: tolerancia ± 2 °C.

POSTUP

1. fáza

1. Zmeria sa konduktivita pri nevykompenzovanej teplote a zároveň sa zaznamená teplota. Meranie pri vykompenzovanej teplote sa môže vykonať po vhodnej validácii.

2. V tabuľke 0169.-2 sa zistí najbližšia hodnota teploty, ktorá nie je väčšia ako zmeraná teplota. Zodpovedajúca hodnota konduktivity je limitom pri tejto teplote.

3. Ak nie je zmeraná konduktivita väčšia ako hodnota uvedená v tabuľke 0169.-2, skúšaná voda vyhovuje požiadavkám na skúšku konduktivity. Ak je konduktivita väčšia ako hodnota uvedená v tabuľke 0169.-2, postupuje sa podľa 2. fázy.

Tabuľka 0169.-2. – *1. fáza – Požiadavky na teplotu a konduktivitu (meranie konduktivity pri nevykompenzovanej teplote)*

Teplota (°C)	**Konduktivita ($\mu S.cm^{-1}$)**
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

2. fáza

4. Dostatočné množstvo skúšanej vody (asi 100 ml alebo viac) sa prenesie do vhodnej nádoby a skúšaná vzorka sa mieša. Ak treba, upraví sa teplota a pri jej udržiavaní na 25 °C ± 1 °C sa skúšaná vzorka začne intenzívne pretrepávať za pravidelného sledovania konduktivity. Ak je zmena konduktivity (v dôsledku sorpcie atmosférického oxidu uhličitého) menšia ako 0,1 $\mu S.cm^{-1}$ za 5 min, konduktivita sa zaznamená.

5. Ak nie je konduktivita väčšia ako 2,1 $\mu S.cm^{-1}$, skúšaná voda vyhovuje požiadavkám na skúšku konduktivity. Ak je konduktivita väčšia ako 2,1 $\mu S.cm^{-1}$, postupuje sa podľa 3. fázy.

3. fáza

6. Táto skúška sa vykoná približne do 5 min od určenia konduktivity podľa bodu 5 v 2. fáze za udržiavania teploty vzorky na 25 °C ± 1 °C. K skúšanej vzorke sa pridá čerstvo pripravený nasýtený roztok chloridu draselného R (0,3 ml na 100 ml skúšanej vzorky) a určí sa hodnota pH (2.2.3) k najbližšej 0,1 jednotky pH.

NEREDIGOVANÁ KOPIA

7. Podľa tabuľky 0169.-3 sa určí limit konduktivity pri hodnote pH zmeranej podľa bodu 6. Ak konduktivita zmeraná podľa bodu 4 v 2. fáze nie je väčšia ako požadovaná konduktivita pri určenej hodnote pH, skúšaná voda vyhovuje požiadavkám na skúšku konduktivity. Ak je zmeraná konduktivita väčšia ako táto hodnota, alebo hodnota pH presahuje rozpätie 5,0 – 7,0, skúšaná voda nevyhovuje požiadavkám na skúšku konduktivity.

Tabuľka 0169.-3. – *3. fáza - Požadované hodnoty pH a konduktivity (vo vzorkách s ustálenými podmienkami vzduchu a teploty)*

Hodnota pH	**Konduktivita ($\mu S.cm^{-1}$)**
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Vlastnosti

Vzhľad: číra a bezfarebná kvapalina.

Skúšky na čistotu

Dusičnany: najviac 0,2 ppm.

Do skúmavky, ktorá je ponorená do ľadovej vody, sa prenesie 5 ml, pridajú sa 0,4 ml roztoku chloridu draselného R 100 g/l, 0,1 ml difenylamínu, roztoku R a po kvapkách za pretrepávania 5 ml kyseliny sírovej bez dusíka R. Skúmavka sa prenesie do vodného kúpeľa s teplotou 50 °C. Po 15 min modré zafarbenie roztoku nie je intenzívnejšie ako zafarbenie referenčného roztoku pripraveného súčasne a takým istým spôsobom s použitím zmesi 4,5 ml vody bez dusičnanov R a 0,5 ml roztoku dusičnanov (2 ppm NO_3^-) R.

Hliník (2.4.17): najviac 10 ppb, ak je určená na výrobu dialyzačných roztokov.

Predpísaný roztok. K 400 ml skúšanej vody sa pridá 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Referenčný roztok. Zmiešajú sa 2 ml roztoku hliníka (2 ppm Al) R, 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 98 ml destilovanej vody R.

Slepý roztok. Zmieša sa 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Bakteriálne endotoxíny (2.6.14): menej ako 0,25 I. U./ml.

NEOVERENÁ KOPIA

Sterilizovaná voda na injekciu

Definícia

Sterilizovaná voda na injekciu je voda na injekciu v zásobníkoch, adjustovaná do vhodných nádob uzavretých a sterilizovaných teplom za podmienok, ktoré zaručujú, že produkt vyhovuje skúške na bakteriálne endotoxíny. Sterilizovaná voda na injekciu nesmie obsahovať žiadne prísady.

Pri pozorovaní za vhodných podmienok viditeľnosti je voda číra a bezfarebná.

Každý obal musí obsahovať dostatočné množstvo vody na injekciu, aby sa mohol odobrať nominálny objem.

Skúšky na čistotu

Kyslosť alebo zásaditosť. K 20 ml sa pridá 0,05 ml červene fenolovej, roztoku R. Ak je roztok žltý, po pridaní 0,1 ml hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS sa zafarbí na červeno; ak je roztok červený, po pridaní 0,15 ml kyseliny chlorovodíkovej 0,01 mol/l VS sa zafarbí na žlto.

Konduktivita: najviac 25 $\mu S.cm^{-1}$ pri obaloch s nominálnym objemom 10 ml alebo menej; najviac 5 $\mu S.cm^{-1}$ pri obaloch s nominálnym objemom väčším ako 10 ml.

Použije sa zariadenie a postup kalibrácie definované pri *Vode na injekciu v zásobníkoch* pri udržiavaní teploty vzorky na 25 °C ± 1 °C.

Oxidovateľné látky. Pri obaloch s nominálnym objemom menším ako 50 ml: 100 ml sa zahrieva do teploty varu s 10 ml kyseliny sírovej, zriedenej R, pridajú sa 0,4 ml manganistanu draselného 0,02 mol/l a 5 min sa zahrieva pri teplote varu; roztok musí zostať bledoružový.

Pri obaloch s nominálnym objemom rovným alebo väčším ako 50 ml: 100 ml sa zahrieva do teploty varu s 10 ml kyseliny sírovej, zriedenej R, pridajú sa 0,2 ml manganistanu draselného 0,02 mol/l a 5 min sa zahrieva pri teplote varu; roztok musí zostať bledoružový.

Chloridy (2.4.4): najviac 0,5 ppm pri obaloch s nominálnym objemom 100 ml alebo menej.
15 ml musí vyhovovať *limitnej skúške na chloridy*. Referenčný roztok sa pripraví zo zmesi 1,5 ml roztoku chloridov (5 ppm Cl^-) R a 13,5 ml vody R. Roztoky sa pozorujú pozdĺž zvislej osi skúmaviek.

Pri obaloch s nominálnym objemom väčším ako 100 ml sa použije táto skúška: k 10 ml sa pridá 1 ml kyseliny dusičnej zriedenej R a 0,2 ml dusičnanu strieborného, roztoku R2. Vzhľad roztoku sa v priebehu najmenej 15 min nezmení.

Dusičnany: najviac 0,2 ppm.
Do skúmavky, ktorá je ponorená do ľadovej vody, sa prenesie 5 ml, pridajú sa 0,4 ml roztoku chloridu draselného R 100 g/l, 0,1 ml difenylamínu, roztoku R a po kvapkách za pretrepávania 5 ml kyseliny sírovej bez dusíka R. Skúmavka sa prenesie do vodného kúpeľa s teplotou 50 °C. Po 15 min modré zafarbenie roztoku nie je intenzívnejšie ako zafarbenie referenčného roztoku pripraveného súčasne a takým istým spôsobom s použitím zmesi 4,5 ml vody bez dusičnanov R a 0,5 ml roztoku dusičnanov (2 ppm NO_3^-) R.

Sírany. K 10 ml sa pridá 0,1 ml kyseliny chlorovodíkovej, zriedenej 7 % R a 0,1 ml chloridu bárnatého, roztoku R1. Vzhľad roztoku sa v priebehu najmenej 1 h nezmení.

Hliník (2.4.17): najviac 10 ppb, ak je určená na výrobu dialyzačných roztokov.

Predpísaný roztok. K 400 ml skúšanej vody sa pridá 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Referenčný roztok. Zmiešajú sa 2 ml roztoku hliníka (2 ppm Al) R, 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 98 ml destilovanej vody R.

NEÚRADENÁ KOPIA

Slepý roztok. Zmieša sa 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml destilovanej vody R.

Amónium: pri obaloch s nominálnym objemom menším ako 50 ml: najviac 0,6 ppm; pri obaloch s nominálnym objemom rovným alebo väčším ako 50 ml: najviac 0,2 ppm.

Obaly s nominálnym objemom menším ako 50 ml: k 20 ml sa pridá 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R a po 5 min sa roztok pozoruje pozdĺž zvislej osi skúmavky. Roztok nie je intenzívnejšie zafarbený ako porovnávací roztok pripravený súčasne pridaním 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R k zmesi 4 ml roztoku amónia (3 ppm NH_4^+) R a 16 ml vody bez amónia R.

Obaly s nominálnym objemom rovným alebo väčším ako 50 ml: k 20 ml sa pridá 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R a po 5 min sa roztok pozoruje pozdĺž zvislej osi skúmavky. Roztok nie je intenzívnejšie zafarbený ako porovnávací roztok pripravený súčasne pridaním 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R k zmesi 4 ml roztoku amónia (1 ppm NH_4^+) R a 16 ml vody bez amónia R.

Vápnik a horčík. K 100 ml sa pridajú 2 ml tlmivého roztoku s chloridom amónnym s pH 10,0 R, 50 mg černe eriochrómovej T s chloridom sodným R a 0,5 ml dinátriumedetátu 0,01 mol/l. Vznikne číre modré zafarbenie.

Zvyšok po odparení: najviac 4 mg (0,004 %) pri obaloch s nominálnym objemom 10 ml alebo menším; najviac 3 mg (0,003 %) pri obaloch s nominálnym objemom väčším ako 10 ml.

100 ml sa odparí na vodnom kúpeli do sucha a suší sa v sušiarni pri teplote 100 °C až 105 °C.

Kontaminácia časticami: častice neviditeľné voľným okom (2.9.19). Musí vyhovovať skúške A alebo skúške B, podľa toho čo je vhodné.

Sterilita (2.6.1). Musí vyhovovať skúške *Sterilita*.

Bakteriálne endotoxíny (2.6.14): menej ako 0,25 I. U./ml.

NEOVERENÁ KOPIA

01/2009:1167

AQUA AD DILUTIONEM SOLUTIONUM CONCENTRATARUM AD HAEMODIALYSIM

Voda na riedenie koncentrovaných hemodialyzačných roztokov

Tento článok sa uvádza pre informáciu.
Opísané analytické metódy a navrhnuté limity sú určené na validáciu postupu na získanie vody.

Definícia

Voda na riedenie koncentrovaných hemodialyzačných roztokov sa získava z pitnej vody destiláciou, reverznou osmózou, výmenou iónov alebo inou vhodnou metódou. Podmienky prípravy, prepravy a uchovávania sú navrhnuté tak, aby minimalizovali riziko chemickej a mikrobiálnej kontaminácie.

Ak voda získaná jednou z opísaných metód vyššie nie je dostupná, môže sa použiť pitná voda na domácu dialýzu. Vzhľadom na rôzne chemické zloženie pitnej vody v jednotlivých lokalitách je potrebné brať do úvahy jej chemické zloženie a umožniť úpravu obsahu iónov tak, aby ich koncentrácia v zriedenom roztoku zodpovedala zamýšľanému použitiu.

Pozornosť sa musí venovať aj možnej prítomnosti rezíduí z úpravy vody (napríklad chloramínov) a prchavých halogénov.

Z hľadiska dohľadu nad kvalitou vody na riedenie koncentrovaných hemodialyzačných roztokov sa môžu použiť nasledujúce metódy na určenie chemického zloženia alebo na zistenie prítomnosti možných kontaminantov aj s navrhovanými limitmi.

Vlastnosti

Číra, bezfarebná kvapalina.

Skúšky na čistotu

Kyslosť alebo zásaditosť. K 10 ml čerstvo prevarenej a ochladenej skúšanej vody v banke z bórokremičitého skla sa pridá 0,05 ml červene metylovej, roztoku R. Roztok sa nezafarbí na červeno. K 10 ml skúšanej vody sa pridá 0,1 ml modrej brómtymolovej, roztoku R1. Roztok sa nezafarbí na modro.

Oxidovateľné látky. K 100 ml skúšanej vody sa pridá 10 ml kyseliny sírovej, zriedenej R a 0,1 ml manganistanu draselného 0,02 mol/l VS a zahrieva sa 5 min na teplote varu. Roztok zostáva slabo ružový.

Celkový dostupný chlór: najviac 0,1 ppm.

Do 125-ml skúmavky (A) a postupne prenesie 5 ml tlmivého roztoku s pH 6,5 R, 5 ml dietylfenyléndiamíniumsulfátu, roztoku R a 1 g jodidu draselného R. Do inej 125-ml skúmavky (B) sa postupne prenesie 5 ml tlmivého roztoku s pH 6,5 R a 5 ml dietylfenyléndiamíniumsulfátu, roztoku R. Do skúmavky A a skúmavky B sa podľa možnosti súčasne pridá referenčný roztok pripravený takto: k 1 ml roztoku jodičnanu draselného R 10 mg/l sa pridá 1 g jodidu draselného R a 1 ml kyseliny sírovej, zriedenej R; nechá sa 1 min stáť, pridá sa 1 ml hydroxidu sodného, zriedeného roztoku R a zriedi sa vodou R na 100 ml. Zafarbenie zmesi so skúšanou vodou nie je intenzívnejšie ako zafarbenie zmesi s referenčným roztokom.

Chloridy (2.4.4): najviac 50 ppm.

1 ml skúšanej vody sa zriedi vodou R na 15 ml. Roztok musí vyhovovať *limitnej skúške na chloridy.*

Fluoridy: najviac 0,2 ppm.

Potenciometria (2.2.36, metóda I.): ako indikačná elektróda sa použije fluorid-selektívna elektróda s pevnou membránou a ako referenčná elektróda strieborná/chloridostrieborná elektróda.

Skúšaný roztok. Skúšaná voda.

Referenčné roztoky. 2,0 ml, 4,0 ml a 10,0 ml roztoku fluoridov (1 ppm F) R sa zriedi tlmivým roztokom, upraveným na celkovú iónovú silu R1 na 20,0 ml.

Vykoná sa meranie každého roztoku.

NEOVERENÁ KOPIA

Dusičnany: najviac 2 ppm.

2 ml skúšanej vody sa zriedi vodou bez dusičnanov R na 100 ml. 5 ml tohto riedenia sa prenesie do skúmavky, ktorá sa ponorí do ľadového kúpeľa, pridajú sa 0,4 ml roztoku chloridu draselného R 100 g/l a 0,1 ml difenylamínu, roztoku R a po kvapkách a za pretrepávania 5 ml kyseliny sírovej R. Skúmavka sa prenesie do vodného kúpeľa s teplotou 50 °C a nechá sa 15 min stáť. Modré zafarbenie roztoku nie je intenzívnejšie ako zafarbenie referenčného roztoku pripraveného súčasne a tým istým spôsobom s použitím zmesi 0,1 ml roztoku dusičnanov (2 ppm NO_3) R a 4,9 ml vody bez dusičnanov R.

Sírany (2.4.13): najviac 50 ppm.

3 ml skúšanej vody sa zriedia destilovanou vodou R na 15 ml. Roztok musí vyhovovať *limitnej skúške na sírany*.

Hliník (2.4.17): najviac 10 µg/l.

Predpísaný roztok. K 400 ml skúšanej vody R sa pridá 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 100 ml vody R.

Referenčný roztok. Zmiešajú sa 2 ml roztoku hliníka (2 ppm Al) R, 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R a 98 ml vody R.

Slepý roztok. 10 ml tlmivého octanového roztoku s pH 6,0 R sa zmieša so 100 ml vody R.

Amónium: najviac 0,2 ppm.

K 20 ml skúšanej vody v skúmavke s plochým dnom sa pridá 1 ml tetrajodoortuťnatanu draselného, zásaditého roztoku R a nechá sa 5 min stáť. Roztok nie je intenzívnejšie zafarbený ako referenčný roztok pripravený súčasne a tým istým spôsobom s použitím zmesi 4 ml roztoku amónia (1 ppm NH_4) R a 16 ml vody bez amónia R. Roztoky sa pozorujú pozdĺž zvislej osi skúmavky.

Vápnik: najviac 2,0 ppm.

Atómová absorpčná spektrometria (2.2.23, metóda A).

Skúšaný roztok. Skúšaná voda.

Referenčné roztoky. Pripravia sa referenčné roztoky (1 ppm až 5 ppm) zriedením roztoku vápnika (400 ppm Ca) R.

Zdroj žiarenia: dutá vápniková výbojka.
Vlnová dĺžka: 422,7 nm.
Atomizačné zariadenie: oxidujúci vzduch-acetylénový plameň.

Horčík: najviac 2,0 ppm.

Atómová absorpčná spektrometria (2.2.23, metóda A).

Skúšaný roztok. 10 ml skúšanej vody sa zriedi destilovanou vodou R na 100 ml.

Referenčné roztoky. Pripravia sa referenčné roztoky (0,1 ppm až 0,5 ppm) zriedením roztoku horčíka (100 ppm Mg) R.

Zdroj žiarenia: dutá horčíková výbojka.
Vlnová dĺžka: 285,2 nm.
Atomizačné zariadenie: oxidujúci vzduch-acetylénový plameň.

Ortuť: najviac 0,001 ppm.

Atómová absorpčná spektrometria (2.2.23, metóda A).

Skúšaný roztok. 5 ml kyseliny dusičnej R sa pridá na liter skúšanej vody. Do 50-ml banky z bórokremičitého skla so sklenenou zabrúsenou zátkou sa prenesie 20 ml skúšanej vody a pridá sa 1 ml kyseliny dusičnej, zriedenej R a pretrepe sa. Pridá sa 0,3 ml brómovej vody R1. Banka sa zazátkuje, pretrepe a zahrieva sa 4 h pri teplote 45 °C. Ochladí sa. Ak roztok nezožltne, pridajú sa 0,3 ml brómovej vody R1 a znova sa zahrieva 4 h pri teplote 45 °C. Pridá sa 0,5 ml čerstvo pripraveného roztoku hydroxylamíniumchloridu R 10 g/l, pretrepe sa a nechá sa 20 min stáť.

NEPLATENÁ KOPIA

Referenčné roztoky. Použijú sa čerstvo pripravené referenčné roztoky (0,0005 ppm až 0,002 ppm) zriedením roztoku ortuti (1 000 ppm Hg) R s roztokom kyseliny dusičnej, zriedenej R 5 % (V/V) a postupuje sa spôsobom opísaným pri skúšanom roztoku.

K vhodnému objemu roztoku pre použitý prístroj sa pridá objem chloridu cínatého, roztoku R2, ktorý zodpovedá 1/5 tohto objemu. Ihneď sa pripojí zariadenie na odvádzanie ortuťových pár. Po uplynutí 20 s sa cez zariadenie zavádza prúd dusíka R ako nosného plynu.

Zdroj žiarenia: dutá ortuťová výbojka.
Vlnová dĺžka: 253,7 nm.
Atomizačné zariadenie: bezplameňový systém, pri ktorom sa ortuť môže odvádzať vo forme studenej pary.

Draslík: najviac 2,0 ppm.
Atómová emisná spektrometria (2.2.22, metóda A).

Skúšaný roztok (a). 50,0 ml skúšanej vody sa zriedi destilovanou vodou R na 100 ml. Vykoná sa stanovenie tohto roztoku. Ak je obsah draslíka väčší ako 0,75 mg/l, skúšaná voda sa ďalej riedi destilovanou vodou R.

Skúšaný roztok (b). Použije sa 50,0 ml skúšanej vody alebo, ak treba, skúšanej vody zriedenej postupom opísaným pri príprave skúšaného roztoku (a). Pridá sa 1,25 ml roztoku draslíka (20 ppm K) R a zriedi sa destilovanou vodou R na 100,0 ml.

Referenčné roztoky. Pripravia sa referenčné roztoky (0 ppm; 0,25 ppm; 0,50 ppm; 0,75 ppm; 1 ppm) zriedením roztoku draslíka (20 ppm K) R.

Vlnová dĺžka: 766,5 nm.

Vypočíta sa obsah draslíka v skúšanej vode v ppm podľa vzorca:

$$\frac{p \times n_1 \times 0{,}5}{n_2 - n_1},$$

kde p = faktor riedenia použitý pri príprave skúšaného roztoku (a),
n_1 = nameraná hodnota skúšaného roztoku (a),
n_2 = nameraná hodnota skúšaného roztoku (b).

Sodík: najviac 50,0 ppm.
Atómová emisná spektrometria (2.2.22, metóda A).

Skúšaný roztok. Skúšaná voda. Ak je obsah sodíka väčší ako 10 mg/l, skúšaná voda sa zriedi destilovanou vodou R na vhodnú koncentráciu pre použitý prístroj.

Referenčné roztoky. Pripravia sa referenčné roztoky (0 ppm; 2,5 ppm; 5,0 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm) zriedením roztoku sodíka (200 ppm Na) R.

Vlnová dĺžka: 589 nm.

Zinok: najviac 0,1 ppm.
Atómová absorpčná spektrometria (2.2.23, metóda A): vzorkovacie a analytické vybavenie nesmie obsahovať zinok alebo ho uvoľňovať v podmienkach skúšky.

Skúšaný roztok. Skúšaná voda.

Referenčné roztoky. Pripravia sa referenčné roztoky (0,05 ppm až 0,15 ppm) zriedením roztoku zinku (100 ppm Zn) R.

Zdroj žiarenia: dutá zinková výbojka.
Vlnová dĺžka: 213,9 nm.
Atomizačné zariadenie: oxidujúci vzduch-acetylénový plameň.

Ťažké kovy (2.4.8): najviac 0,1 ppm.

NEKADENÁ KOPIA

200 ml skúšanej vody sa v sklenenej odparovacej miske zahrieva na vodnom kúpeli, kým nezostane po odparení 20 ml. 12 ml tohto roztoku musí vyhovovať *limitnej skúške A*. Pripraví sa referenčný roztok s použitím roztoku olova (1 ppm Pb) R.

Mikrobiálna kontaminácia
Celkový počet aeróbnych mikróbov: kritérium prijateľnosti 10^2 CFU/g (2.6.12).

Bakteriálne endotoxíny (2.6.14): menej ako 0,25 I. U./ml.

NEOVERENÁ KÓPIA