

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau hautement purifiée et ajoutez 0,4 ml d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/l, 0,1 ml de solution de *diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de *nitrate (NO₃) R*.

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 ppb, si l'eau hautement purifiée est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 ml d'eau hautement purifiée, ajoutez 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Solution témoin. Mélangez 2 ml de solution à 2 ppm d'*aluminium (Al) R*, 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'*eau distillée R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,25 UI/ml.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

01/2009:0169

EAU POUR PRÉPARATIONS
INJECTABLES

Aqua ad iniectionabilia

H₂O *M_r* 18,02

DÉFINITION

Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

Eau pour préparations injectables en vrac

PRODUCTION

L'eau pour préparations injectables en vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'Autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage. L'entretien correct de l'appareil est essentiel. La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée. Le distillat est ensuite recueilli.

Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique ainsi que des contrôles réguliers de pureté microbiologique sont effectués.

L'eau pour préparations injectables en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 10 UFC pour 100 ml, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A, au moins 200 ml d'eau pour préparations injectables en vrac et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique, il peut être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysate de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

- *Préparation des souches de référence*. Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0169-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0169-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C. Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.
- *Essai de fertilité*. Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 0169-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculum récemment préparés,

la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0169.-1. – *Essai de fertilité du milieu gélosé R2A*

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
<i>Bacillus subtilis</i> par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

Carbone organique total (2.2.44) : au maximum 0,5 mg/l.

Conductivité. Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

ÉQUIPEMENT

Cellule de mesure :

- électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
- constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à $1500 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

Conductimètre : exactitude de $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ou moins pour la fourchette basse.

Étalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

- à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;
- exactitude de ± 3 pour cent de la conductivité mesurée plus $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Étalonnage du conductimètre : l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

Mesure de la température : tolérance ± 2 °C.

MODE OPÉRATOIRE

Phase 1

1. Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

2. Dans le tableau 0169.-2, cherchez la valeur de la température immédiatement inférieure et la plus proche de la température mesurée. La valeur de conductivité correspondante est la limite applicable à cette température.

3. Si la conductivité mesurée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, passez à la phase 2.

Tableau 0169.-2. – *Phase 1*
Température et exigences de conductivité
(mesures de conductivité non compensées en température)

Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
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

Phase 2

4. Transférez dans un récipient approprié une quantité suffisante d'eau pour préparations injectables en vrac (au minimum 100 ml) et agitez l'échantillon. Ajustez si nécessaire la température à 25 ± 1 °C et, tout en la maintenant à cette valeur, commencez à agiter énergiquement l'échantillon en notant périodiquement la conductivité. Lorsque la variation de conductivité (due à l'absorption du dioxyde de carbone atmosphérique) devient inférieure à $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ sur une durée de 5 min, notez la valeur de la conductivité.

5. Si cette valeur n'est pas supérieure à $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, l'eau pour préparations injectables en vrac satisfait aux exigences de conductivité. Si elle est supérieure à $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, passez à la phase 3.

Phase 3

6. Opérez dans les 5 min, approximativement, qui suivent la détermination de conductivité de l'étape 5 de la phase 2, tout en maintenant la température de l'échantillon à 25 ± 1 °C. Ajoutez à l'échantillon une solution saturée de

chlorure de potassium R (à raison de 0,3 ml pour 100 ml d'échantillon) récemment préparée et déterminez le pH (2.2.3) à 0,1 unité près.

7. A l'aide du tableau 0169.-3, déterminez la limite de conductivité qui correspond au pH mesuré à l'étape 6. Si la conductivité obtenue à l'étape 4 de la phase 2 n'est pas supérieure à cette valeur, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à cette valeur ou si le pH n'est pas compris dans l'intervalle 5,0-7,0, l'eau à examiner ne satisfait pas aux exigences de conductivité.

Tableau 0169.-3. – Phase 3
pH et exigences de conductivité (échantillons équilibrés en température et par rapport à l'atmosphère)

pH	Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
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

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau pour préparations injectables en vrac et ajoutez 0,4 ml d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/l, 0,1 ml de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 ml de *solution à 2 ppm de nitrate (NO₃) R*.

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 ppb, si l'eau pour préparations injectables en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 ml d'eau pour préparations injectables en vrac, ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Solution témoin. Mélangez 2 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'*eau distillée R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,25 UI/ml.

Eau stérilisée pour préparations injectables

DÉFINITION

Eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes. L'eau stérilisée pour préparations injectables est exempte de tout additif.

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore.

Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,05 ml de *solution de rouge de phénol R*. Si la solution est jaune, elle vire au rouge en présence de 0,1 ml d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Si la solution est rouge, elle vire au jaune en présence de 0,15 ml d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Conductivité : au maximum 25 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 5 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml.

Utilisez l'équipement et la procédure d'étalonnage définis sous Eau pour préparations injectables en vrac, en maintenant la température de l'échantillon à 25 ± 1 °C.

Substances oxydables. Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : portez à ébullition 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 ml d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 0,4 ml de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 ml : portez à ébullition 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 ml d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 0,2 ml de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 0,5 ppm dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 100 ml.

15 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables satisfont à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec un mélange de 1,5 ml de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 13,5 ml d'*eau R*. Examinez les solutions dans l'axe vertical des tubes.

Dans le cas de récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml, utilisez l'essai suivant : à 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 ml d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 ml de *solution de nitrate d'argent R2*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 min.

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables et ajoutez 0,4 ml d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/l,

01/2009:0008

0,1 ml de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 ml de *solution à 2 ppm de nitrate (NO₃) R*.

Sulfates. A 10 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,1 ml d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 ml de *solution de chlorure de baryum R1*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 ppb, si l'eau stérilisée pour préparations injectables est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Solution témoin. Mélangez 2 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'*eau distillée R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

Ammonium : dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : au maximum 0,6 ppm ; dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 ml : au maximum 0,2 ppm.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 ml de *solution à 3 ppm d'ammonium (NH₄) R* et de 16 ml d'*eau exempte d'ammonium R*.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal supérieur ou égal à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 ml de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH₄) R* et de 16 ml d'*eau exempte d'ammonium R*.

Calcium et magnésium. A 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 2 ml de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 0,5 ml d'*édétate de sodium 0,01 M*. Il apparaît une coloration bleu franc.

Résidu à l'évaporation : au maximum 4 mg (0,004 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 3 mg (0,003 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C.

Contamination particulaire : particules non visibles (2.9.19). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B.

Stérilité (2.6.1). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,25 UI/ml.

EAU PURIFIÉE

Aqua purificata

H₂O

M_r 18,02

DÉFINITION

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

Eau purifiée en vrac

PRODUCTION

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 100 UFC/ml, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysate de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

— *Préparation des souches de référence.* Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0008.-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0008.-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C.