

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.

01/2009:0008

EAU PURIFIÉE

Aqua purificata

H₂OM_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.

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 0008.-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 inoculums récemment préparés, la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0008.-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 ou substances oxydables.

Effectuez l'essai du carbone organique total (2.2.44) avec une limite de 0,5 mg/l, ou l'essai suivant des substances oxydables : chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué R et de 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M ; la solution reste légèrement rose.

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

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

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0008.-2.

Pour les températures ne figurant pas dans le tableau 0008.-2, calculez la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieure et supérieure du tableau.

Tableau 0008.-2. – *Température et exigences de conductivité*

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

Métaux lourds. Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'Eau pour préparations injectables (0169) en vrac, il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds prescrit ci-après.

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 purifiée 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 diphenylamine 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 (NO_3) R.

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

Solution prescrite. A 400 ml d'eau purifiée 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.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 0,1 ppm.

A 200 ml d'eau purifiée en vrac, ajoutez 0,15 ml d'*acide nitrique 0,1 M* et chauffez au bain-marie dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 ml. 12 ml de la solution concentrée satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 ml de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et 0,075 ml d'*acide nitrique 0,1 M*. Préparez la solution à blanc en ajoutant 0,075 ml d'*acide nitrique 0,1 M*.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,25 UI/ml, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

ÉTIQUETAGE

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

Eau purifiée conditionnée en récipients

DÉFINITION

Eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

L'eau purifiée conditionnée en récipients satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants.

Acidité ou alcalinité. A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, récemment bouillie puis refroidie dans un flacon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 ml de *solution de rouge de méthyle R*. La solution ne se colore pas en rouge.

A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 0,1 ml de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution ne se colore pas en bleu.

Substances oxydables. Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, de 10 ml d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 ml de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste légèrement rose.

Chlorures. A 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.

Sulfates. A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, 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.

Ammonium : au maximum 0,2 ppm.

A 20 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, 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 purifiée conditionnée en récipients, 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 0,001 pour cent.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10² UFC/ml (2.6.12). Utilisez le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

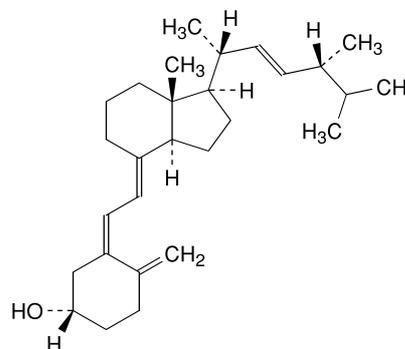
ÉTIQUETAGE

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

01/2008:0082
corrigé 6.3

ERGOCALCIFÉROL

Ergocalciferolum



C₂₈H₄₄O
[50-14-6]

M_r 396,7

DÉFINITION

L'ergocalciférol contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 103,0 pour cent de (5Z,7E,22E)-9,10-sécoergosta-5,7,10(19),22-tétraén-3β-ol.

1 mg d'ergocalciférol correspond à 40 000 UI d'activité antirachitique (vitamine D) chez le rat.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, pratiquement insolubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, solubles dans les huiles grasses. L'ergocalciférol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière. Les solutions dans les solvants volatils sont instables et doivent être utilisées immédiatement.

Une isomérisation réversible en pré-ergocalciférol se produit en solution en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.