**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения** |  | **ОФС.1.2.2.2.0026** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.2.1.0026.18** |

|  |
| --- |
|  |

Метод определения содержания общего органического углерода в воде для фармацевтического применения основан на использовании аттестованного оборудования – анализатора. Общий органический углерод присутствует в воде в виде органических соединений в растворённом и нерастворённом состоянии и является показателем её качества.Определение содержания общего органического углерода также проводится для оценки чистоты технологического оборудования, используемого при производстве лекарственных препаратов.

**Основные термины и определения**

Вода для фармацевтического применения – вода очищенная и вода для инъекций.

Общий углерод (ОУ) – углерод, присутствующий в воде в виде органических и неорганических соединений, включая элементарный углерод.

Общий неорганический углерод (ОНУ) – углерод, присутствующий в воде в виде неорганических соединений: карбонатов, гидрокарбонатов, элементарного углерода, оксида углерода (IV), оксида углерода (II), цианатов, цианидов и тиоцианатов.

Общий органический углерод (ООУ) **–** углерод, присутствующий в воде в виде органических соединений в растворённом и нерастворённом состоянии.

**Оборудование**

Для определения ООУ должно использоваться аттестованное оборудование – анализаторы ООУ, подключённое к производственной линии или работающее в автономном режиме. Оборудование должно быть зарегистрировано в Государственном реестре средств измерений России. В инструкции по эксплуатации прибора должен быть указан предел обнаружения ООУ, составляющий 0,05 мг/л или менее.

Общий принцип работы анализаторов ООУ основан на полном окислении органических соединений углерода, находящихся в исследуемом образце воды, до образования углерода диоксида с последующим измерением его количества и вычислением концентрации ООУ в исследуемом образце воды.

Анализаторы, предназначенные для определения ООУ, должны различать ООУ и ОНУ. Поддерживание низкого уровня ООУ в воде, предназначенной для фармацевтического применения, позволяет обеспечить низкое содержание эндотоксинов, что является индикатором роста микроорганизмов.

Анализаторы ООУ, работающие в режиме on-line, могут непрерывно функционировать в автоматическом режиме путём подключения к информационной системе. Должна проводиться регулярная проверка работы анализаторов в соответствии с инструкцией по эксплуатации оборудования.

Установление градуировочной характеристики анализатора углерода, выражающей зависимость площади или высоты сигнала от содержания ОУ в пробе воды, проводят в соответствии с инструкцией по эксплуатации анализатора углерода.

**Методика**

Методика определения ООУ должна быть валидирована. Анализ воды для фармацевтического применения включает обработку образца кислотой и окисление до углерода диоксида с последующим измерением количества углерода.

Процедура определения ООУ проходит по общей схеме в три основных этапа:

***1.*** ***Подкисление и продувка пробы для удаления ОНУ.*** Пробу подкисляют, как правило, хлористоводородной кислоты раствором 2 М до рН 2–3. Обработка кислотой проводится для устранения ОНУ. При этом карбонаты и гидрокарбонаты образуют оксид углерода (IV), который удаляют путём продувания воздухом, азотом или кислородом. В процессе продувания из испытуемого образца могут удаляться и органические молекулы, но часть связанного с ними углерода в воде для фармацевтического применения незначительна.

***2.******Окисление оставшегося органического углерода до оксида углерода (IV).*** Сорг **+** О2 (окислительный агент) = СО2. Окисление органического углерода до СО2 в анализаторах ООУ может проводиться несколькими способами:

*Термическое окисление*:

- окисление проходит через прямое высокотемпературное сгорание при температуре от 800 до 1300 °С в присутствии катализаторов селена оксида или платины (Pt). Этот вид разложения эффективен для разрушения любого типа связей;

- каталитическое окисление при температуре ~ 680 °С в токе кислородсодержащего газа до оксида углерода (IV) с использованием детектора инфракрасного излучения.

*Ультрафиолетовое облучение* *(УФ) (фотоокисление).* Ультрафиолетовое облучение (УФ) обычной интенсивности при длине волны 254 нм или при длине волны 185 нм.

Примечание – Использование для окисления УФ-излучения с длиной волны 185 нм обеспечивает количественное окисление компонентов пробы даже без добавления калия персульфата.

*Термохимическое окисление с добавлением калия персульфата.* Готовят раствор калия персульфата в воде для определения ООУ по методике, указанной в инструкции по эксплуатации прибора.

***3. Детектирование образующегося оксида углерода (IV)***. Регистрация ООУ осуществляется методом кондуктометрии или методом инфракрасной спектроскопии на максимальной полосе поглощения углерода диоксида, имеющего уникальную характеристическую полосу поглощения в инфракрасном диапазоне. Преимущество метода инфракрасной спектроскопии заключается в возможности точно настроить анализатор на полосу поглощения СО2, в результате исключается влияние мешающих веществ и представляется возможность напрямую измерить уровень ООУ, получаемого в процессе окисления.

*Вода, используемая для определения ООУ*. Вода для определения ООУ (ООУвода) должна соответствовать следующим требованиям:

- электропроводность – не более 1,0 мкСм·см-1 при температуре 25 °С;

- содержание ООУ – не более 0,1 мг/л.

ООУ воду используют для приготовления стандартных, калибровочных растворов, растворов для проверки пригодности системы.

*Подготовка посуды*.Методика подготовки лабораторной посуды с применением средств, гарантирующих обеспечение удаления органических примесей, должна быть изложена в фармакопейной статье с описанием приготовления моющего средства. Заключительное ополаскивание вымытой посуды проводят водой, используемой для определения ООУ.

*Испытуемые образцы*. Испытуемые образцы воды для определения ООУ отбирают в асептических условиях, используя ёмкости из воздухонепроницаемого материала с плотным укупориванием, оставляя минимальное воздушное пространство, непосредственно перед проведением испытания.

*Стандартный раствор.*Должен содержать 0,5 мг/л углерода. Стандартный раствор готовят из раствора легкоокисляющегося вещества в ООУ воде с такой концентрацией, чтобы чувствительность прибора соответствовала измеряемому пределу содержания ООУ (например, самое легкоокисляющееся вещество – сахароза). Растворяют сахарозу, предварительно высушенную при температуре 105 °С в течение 3 ч, в воде для определения ООУ в количестве, необходимом для получения раствора с концентрацией сахарозы 1,19 мг/л (что соответствует 0,5 мг/л углерода).

*Раствор для проверки пригодности системы*. Должен содержать 0,5 мг/л углерода. Раствор готовят по методике, указанной в инструкции по эксплуатации прибора, с использованием трудно окисляющегося вещества в ООУ воде (например, 1,4-бензохинона).

*Проверка пригодности системы.* Проводят испытания следующих растворов: воды, используемой для определения ООУ, стандартного раствора и раствора для проверки пригодности системы. Далее рассчитывают относительную эффективность сигнала (чувствительность) прибора (Эотн.) в процентах по следующей формуле:

$$Э\_{отн.}= \frac{Р\_{сист.}- ООУ\_{вода} }{Р\_{ст.}- ООУ\_{вода}}·100,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | ООУвода | – | сигнал прибора для воды, используемой для определения ООУ; |
|  | Рст. | − | сигнал прибора для стандартного раствора; |
|  | Рсист | − | сигнал прибора для раствора для проверки пригодности системы. |

На основании полученных результатов система считается пригодной, если эффективность сигнала прибора составляет не менее 85 % и не более 115 % от теоретического сигнала.

*Калибровочные растворы*. Готовят соответствующие калибровочные и другие растворы, указанные в инструкции по эксплуатации прибора, для регулирования калибровки прибора в автоматическом режиме.

Порядок проведения измеренийдолжен быть указан в инструкции по эксплуатации прибора. Как правило, измерения проводятся в следующей последовательности: раствор для проверки пригодности системы, стандартный раствор для определения чувствительности прибора, калибровочные растворы для установления градуировочных характеристик в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора и далее испытуемый образец воды. Все измерения фиксируются с помощью программного обеспечения ООУ – анализатора.

Определение содержания ООУ в испытуемом образце может осуществляться двумя методами:

1. Содержание ООУ вычисляется по результатам прямого измерения уровня ООУ или по разнице содержания ОУ и ОНУ с помощью программного обеспечения к анализатору углерода:

ООУ = ОУ – ОНУ

2. Измеряют содержание ООУ на максимальной полосе поглощения углерода диоксидаметодом инфракрасной спектроскопии.

Может быть использован другой подходящий валидированный метод, указанный в фармакопейной статье.

Испытуемый раствор выдерживает испытание, если значение ООУ испытуемого образца воды для фармацевтического применения не превышает значения разницы между показателями стандартного раствора и воды, используемой в испытаниях для определения ООУ (Рст. – ООУвода).