

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0020

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

Aqua purificata

Purified water

H₂O

M_r 18,02

Вода очищенная нефасованная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для производства лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апиrogenными, если нет другого обоснования.

Для производства лекарственных средств в асептических условиях, воду очищенную необходимо подвергать стерилизации.

ПРОИЗВОДСТВО

Воду очищенную получают путём дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или любым другим подходящим методом из воды, соответствующей нормативным требованиям, установленным к воде питьевой. Нефасованная очищенная вода хранится и транспортируется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих любое другое загрязнение.

Микробиологический мониторинг. Во время производства и последующего хранения применяют соответствующие меры для обеспечения надлежащего контроля и мониторинга количества микроорганизмов. Для обнаружения неблагоприятных тенденций установлено соответствующее предельное допустимое количество микроорганизмов для предупреждающих и корректирующих действий. Предельно допустимое количество аэробных микроорганизмов составляет 100 КОЕ/мл. Время хранения проб должно быть обосновано. Определение проводят методом мембранной фильтрации с использованием подходящего объёма испытуемого образца, фильтров с

номинальным размером пор не более 0,45 мкм и агара R2A. Инкубируют при температуре от 30 °С до 35 °С в течение не менее 5 дней.

Агар R2A

Дрожжевой экстракт	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал растворимый	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар микробиологический	15,0 г
Вода очищенная	до 1000 мл

Доводят значение рН таким образом, чтобы после стерилизации оно составляло $7,2 \pm 0,2$. Стерилизуют, нагревая в автоклаве при 121 °С в течение 15 минут.

Подготовка тест-штаммов. Готовят суспензии тест-штаммов микроорганизмов, выращенных в условиях, указанных в таблице 1, в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота» или используют стандартизированные стабильные суспензии. Выращивают каждый из бактериальных штаммов отдельно. В качестве альтернативы при изготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus spizizenii* (*Bacillus subtilis*), готовят стабильную суспензию спор, а затем соответствующий объём суспензии спор используют для инокуляции. Стабильная суспензия спор может храниться при температуре от 2 °С до 8 °С в течение валидированного периода времени.

Проверка ростовых свойств питательной среды. Тестируют каждую партию готовой среды и каждую партию среды, приготовленную либо из сухой питательной среды, либо из описанных ниже компонентов. Отдельно инокулируют чашки с агаром R2A небольшим количеством (не более

100 КОЕ) микроорганизмов, указанных в таблице 1. Инкубируют в условиях, описанных в таблице 1. Оценку полученного количества микроорганизмов проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Таблица 1 – Проверка ростовых свойств агара R2A

Микроорганизм	Приготовление тест штамма	Условия испытания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275 NCTC 12924 ГКПМ 190155	Соево-казеиновый агар или соево-казеиновый бульон 30–35 °С 18–24 ч.	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °С Не более 3 дней
<i>Bacillus spizizenii</i> (<i>Bacillus subtilis</i>), ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134 NCTC 10400 DSM 347 ГКПМ 010011	Соево-казеиновый агар или соево-казеиновый бульон 30–35 °С 18–24 ч.	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °С Не более 3 дней

Использование других питательных сред допустимо при условии их валидации применительно к конкретным системам производства воды очищенной.

Общий органический углерод. Не более 0,5 мг/л (ОФС «Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения»).

Допускается проведение альтернативного теста на восстанавливающие вещества: к 100 мл воды очищенной прибавляют 10 мл *серной кислоты разведённой 9,8 %* и 0,1 мл *0,02 М раствора калия перманганата*, кипятят в течение 5 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Электропроводность. Определяют электропроводность автономно или на производственной линии при следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

Кондуктометрическая ячейка:

– электроды из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь;
– константа ячейки обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее $1500 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ или путём сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтверждённой, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ в низшем диапазоне.

Калибровка системы (кондуктометрической ячейки и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности $\pm 0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Калибровка кондуктометра. Калибровку проводят для всех используемых интервалов измерений после отсоединения ячейки электропроводности. Используют сертифицированные резисторы высокой точности или эквивалентные приборы с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если отсоединение кондуктометрической ячейки, вмонтированной в производственную линию, невозможно, калибровка системы может быть выполнена с помощью предварительно откалиброванного прибора для измерения электропроводности с ячейкой электропроводности, расположенной рядом с калибруемой ячейкой в потоке воды.

Измерение температуры. Погрешность $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

МЕТОДИКА

Стадия 1

1. Одновременно определяют температуру и электропроводность воды очищенной без температурной компенсации. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

2. Используя таблицу 2, определяют ближайшее значение температуры, не превышающее измеренную температуру. Соответствующее значение электропроводности является предельным. Не допускается интерполяция в случае, когда значение измеренной температуры отсутствует в таблице 2.

Таблица 2 – Предельно допустимые значения электропроводности воды очищенной в зависимости от температуры

Температура, °С	Электропроводность, мкСм·см ⁻¹	Температура, °С	Электропроводность, мкСм·см ⁻¹
0	0,6	55	2,1
5	0,8	60	2,2
10	0,9	65	2,4
15	1,0	70	2,5
20	1,1	75	2,7
25	1,3	80	2,7
30	1,4	85	2,7
35	1,5	90	2,7
40	1,7	95	2,9
45	1,8	100	3,1
50	1,9	–	–

3. Если измеренная электропроводность не превышает предельного значения, приведённого в таблице 2, вода очищенная соответствует требованиям по электропроводности. Если величина электропроводности выше табличного значения, переходят к стадии 2.

Стадия 2

4. В подходящую ёмкость помещают достаточное количество воды очищенной и перемешивают. При необходимости регулируют температуру и, поддерживая ее на уровне от 24 °С до 26 °С, начинают интенсивное

перемешивание, периодически наблюдая за электропроводностью. Когда изменение электропроводности (из-за поглощения атмосферного диоксида углерода) будет меньше, чем $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ за 5 мин, фиксируют это значение электропроводности. На этой стадии допускается измерение электропроводности как с температурной компенсацией до $25 \text{ }^\circ\text{C}$, так и без температурной компенсации.

5. Если значение электропроводности не превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, вода очищенная соответствует требованиям по электропроводности. Если величина электропроводности превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, переходят к стадии 3.

Стадия 3

6. Испытание выполняют в течение примерно 5 минут после определения электропроводности на шаге 5, поддерживая температуру воды очищенной на уровне от $24 \text{ }^\circ\text{C}$ до $26 \text{ }^\circ\text{C}$. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор *калия хлорида* в ту же пробу (0,3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН с точностью до 0,1.

7. По таблице 3 определяют предельное значение электропроводности при измеренном значении рН. Если измеренная на шаге 4 электропроводность не превышает табличного значения, определённого на шаге 6, вода очищенная соответствует требованиям по электропроводности. Если измеренная электропроводность превышает это значение или рН находится вне диапазона 5,0–7,0, вода очищенная не соответствует требованиям по электропроводности.

Таблица 3 – Предельно допустимые значения электропроводности воды очищенной в зависимости от рН

рН	Электропроводность, $\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$	рН	Электропроводность, $\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$
5,0	4,7	6,1	2,4
5,1	4,1	6,2	2,5
5,2	3,6	6,3	2,4
5,3	3,3	6,4	2,3
5,4	3,0	6,5	2,2

5,5	2,8	6,6	2,1
5,6	2,6	6,7	2,6
5,7	2,5	6,8	3,1
5,8	2,4	6,9	3,8
5,9	2,4	7,0	4,6
6,0	2,4	–	–

Элементные примеси. Если нефасованная очищенная вода не соответствует требованиям по электропроводности, проводится оценка риска в соответствии с *ОФС «Элементные примеси»*. При оценке риска следует учитывать роль воды в производственном процессе, в частности, когда вода используется в процессе, но больше не присутствует в конечном продукте.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Алюминий (*ОФС «Алюминий», метод 1*). Не более 0,01 ppm. Испытание проводят для воды очищенной нефасованной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *ацетатного буферного раствора pH 6,0* и 100 мл *воды дистиллированной*.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл *алюминия стандартного раствора 2 мкг/мл*, 10 мл *ацетатного буферного раствора pH 6,0* и 98 мл *воды дистиллированной*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл *ацетатного буферного раствора pH 6,0* и 100 мл *воды дистиллированной*.

Бактериальные эндотоксины (*ОФС «Бактериальные эндотоксины»*). Менее 0,25 ME/мл. Испытание проводят для воды очищенной нефасованной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

Вода очищенная фасованная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода очищенная нефасованная, разлитая и хранящаяся в условиях, обеспечивающих необходимое микробиологическое качество. Не содержит никаких дополнительных веществ.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Вода очищенная фасованная соответствует требованиям испытаний, указанных в разделе «Вода очищенная нефасованная», и следующих дополнительных испытаний.

Электропроводность. Не более $5 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$. Испытание проводят в соответствии с методикой, описанной в разделе «Производство», начиная со стадии 2. Пропуск стадии 1 обусловлен поглощением атмосферного диоксида углерода испытуемой водой очищенной при отборе проб. Поглощение приводит к образованию проводящих ионов (H^+ и HCO_3^-), что может вызывать ложноположительные результаты на стадии 1. Выщелачивание ионов из ёмкостей при хранении также может приводить к недостоверным результатам.

Восстанавливающие вещества. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *серной кислоты разведённой 9,8 %* и 0,1 мл *0,02 М раствора калия перманганата*, кипятят в течение 5 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Сухой остаток. Не более 0,001 %. Выпаривают 100 мл испытуемого образца и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы. Масса остатка должна составлять не более 1 мг.

Микробиологическая чистота. Должна выдерживать следующее требование испытания на микробиологическую чистоту: общее число

аэробных микроорганизмов – не более 10^2 КОЕ/мл. Испытание проводят с использованием соево-казеинового агара.

ХРАНЕНИЕ

Воду очищенную фасованную хранят и транспортируют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

МАРКИРОВКА

Указывают, если применимо, что вода очищенная пригодна для производства растворов для диализа.