

# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0020

## ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

*Aqua purificata*

Purified water

H<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> 18,02

Вода очищенная нефасованная

### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

### 2. 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.

Разделы 2.1.–2.4. применимы в рамках производственного процесса.

#### 2.1. 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 мембранный фильтрации с использованием подходящего объема 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 пяти дней.

#### *Агар R2A*

Дрожжевой экстракт	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар	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 температуре 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 «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов» или используют стандартизованные стабильные суспензии. Выращивают каждый из бактериальных штаммов отдельно. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus spizizenii* (*Bacillus subtilis*), готовят стабильную суспензию спор, а затем соответствующий объем 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 выше 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 «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов»*.

Таблица 1 – *Проверка ростовых свойств агара R2A*

<b>Микроорганизм</b>	<b>Приготовление тест-штамма</b>	<b>Условия испытания</b>
<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 °C 18–24 ч.	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °C 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 °C 18–24 ч.	Агар R2A Не более 100 КОЕ 30–35 °C Не более 3 дней

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

## 2.2. ОБЩИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ УГЛЕРОД

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

Допускается проведение альтернативного испытания на восстанавливающие вещества: к 100 мл воды очищенной прибавляют 10 мл

серной кислоты разбавленной  $P$  и 0,1 мл  $0,02\text{ M}$  раствора калия перманганата, кипятят в течение пяти минут; розовое окрашивание должно сохраняться.

### 2.3. УДЕЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ

Определяют удельную 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 удельной 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 «Удельная электропроводность»*). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения удельной электропроводности  $\pm 0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ .

*Калибровка кондуктометра.* Калибровку проводят для всех используемых интервалов измерений после отсоединения кондуктометрической ячейки. 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 удельной электропроводности с кондуктометрической ячейкой, расположенной рядом с калибруемой ячейкой в потоке воды.

*Измерение температуры.* Погрешность  $\pm 2$  °C.

### **Методика**

Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерение удельной электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно после соответствующей валидации.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренное значение удельной электропроводности при зафиксированной температуре не превышает предельного значения, приведённого в таблице 2.

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

Температура, °C	Удельная электропроводность, мкСм·см <sup>-1</sup>
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

Для значений температур, не представленных в таблице 2, предельно допустимое значение удельной электропроводности вычисляют интерполяцией между ближайшими к полученному значениями, приведёнными в таблице 2.

*При необходимости, может быть проведено определение удельной электропроводности в соответствии с ФС «Вода для инъекций».*

#### **2.4. ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРИМЕСИ**

Проводят оценку риска в соответствии с ОФС «Элементные примеси» с учетом роли воды при производстве лекарственных средств.

### **3. СВОЙСТВА**

**Описание:** бесцветная прозрачная жидкость.

### **4. ИСПЫТАНИЯ**

**Нитраты.** Не более 0,2 ppm. 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погружённую в ледяную воду. Прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида Р, 0,1 мл дифениламина раствора Р и по каплям при встряхивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота Р. Пробирку помещают на водянную баню при температуре 50 °C. Через 15 мин синяя окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов Р, и 0,5 мл нитрата стандартного раствора (2 ppm  $NO_3^-$ ) Р.

Если нефасованная очищенная вода соответствует требованиям по удельной электропроводности, предъявляемым к нефасованной воде для инъекций (ФС «Вода для инъекций»), то нет необходимости проводить испытание на нитраты, описанное выше.

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

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

*Раствор сравнения.* Смешивают 2 мл алюминия стандартного раствора (2 ppm Al) P, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 P и 98 мл воды дистиллированной P.

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

**Бактериальные эндотоксины** (*ОФС «Бактериальные эндотоксины»*).

Менее 0,25 МЕ/мл. Испытание проводят для воды очищенной нефасованной, предназначеннной 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.

**Кислотность или щёлочность.** К 10 мл свежепрокипячённого и охлаждённого в колбе из боросиликатного стекла испытуемого образца прибавляют 0,05 мл метилового красного раствора P. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет.

К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора P1. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

**Сульфаты.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл хлороводородной кислоты разбавленной P и 0,1 мл бария хлорида

*раствора Р1.* В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться изменений раствора.

**Хлориды.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *азотной кислоты разбавленной Р* и 0,2 мл *серебра нитрата раствора Р2*. В течение не менее 15 мин не должно наблюдаться изменений раствора.

**Аммоний.** Не более 0,2 ppm. К 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *калия тетрайодомеркурата щелочного раствора Р*. Через пять минут просматривают раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно прибавлением 1,0 мл *калия тетрайодомеркурата щелочного раствора Р* к смеси 4 мл *аммония стандартного раствора (1 ppm NH<sub>4</sub>) Р* и 16 мл *воды, свободной от амиака Р*.

**Кальций и магний.** К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 Р*, 50 мг *протравного чёрного 11 Р* и 0,5 мл 0,01 M *раствора натрия эдетата*. Должно появиться чисто синее окрашивание раствора.

**Восстанавливающие вещества.** К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *серной кислоты разбавленной Р* и 0,1 мл 0,02 M *раствора калия перманганата*, кипятят в течение 5 мин. Слабо-розовое окрашивание раствора должно сохраниться.

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,001 %. Выпаривают 100 мл испытуемого образца и сушат при температуре (102,5 ± 2,5) °C до постоянной массы. Масса остатка должна составлять не более 1 мг.

**Микробиологическая чистота.** Должна соответствовать следующему требованию испытания на микробиологическую чистоту:

– общее количество аэробных микроорганизмов: не более 10<sup>2</sup> КОЕ/мл.  
*(ОФС «Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество микроорганизмов»).*

Испытание проводят с использованием соево-казеинового агара.

*Если вода очищенная фасованная соответствует требованиям по удельной электропроводности, предъявляемым к нефасованной воде для инъекций (ФС «Вода для инъекций»), то допустимо не проводить испытания «Кислотность или щёлочность», «Сульфаты», «Хлориды», «Аммоний» и «Кальций и магний».*

## **ХРАНЕНИЕ**

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

## **ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ**

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