

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.2.0020

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

Aqua purificata

Purified water

H₂O

M_r 18,02

Вода очищенная нефасованная

1. 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.

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 исключаящих 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 мембранной 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 pH 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 стандартизированные 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

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 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 М раствора калия перманганата, кипятят в течение пяти минут; розовое окрашивание должно сохраниться.

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 ± 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 ⁻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

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 *P*, 0,1 мл дифениламина раствора *P* и по каплям при встряхивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота *P*. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. 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 *P*, и 0,5 мл нитрата стандартного раствора (2 ppm NO_3) *P*.

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, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

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

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, 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.

Кислотность или щёлочность. К 10 мл свежeproкипячённого 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 тетраiodомеркурата 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 тетраiodомеркурата щелочного раствора Р* к смеси 4 мл *аммония стандартного раствора (1 ppm NH₄) Р* и 16 мл *воды, свободной от аммиака Р*.

Кальций и магний. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *аммония хлорида буферного раствора рН 10,0 Р*, 50 мг *протравного чёрного 11 Р* и 0,5 мл *0,01 М раствора натрия эдета*. 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 М 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 $(102,5 \pm 2,5)$ °С 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 10^2 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 исключаящих возможность любой другой контаминации.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

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