

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ПИСЬМО

от 3 февраля 2010 года N 05-МС-035

Руководство по качеству воды для применения в фармации

Методические рекомендации

Москва - 2009

Руководитель редакционной группы: Н.В.Юргель, д.м.н. проф.
редакционная группа: **С.В.Максимов, д.ю.н. проф.**

Н.А.Ляпунов, д.фарм.н, проф.

Е.П.Безуглая, д.фарм.н.

А.И.Гризодуб, д.хим.н. проф.

А.В.Быков, к.м.н.

В.А.Дмитриев, к.м.н.

И.А.Касакин

В.В.Косенко, к.фарм.н.

Т.М.Тихоненко, с.н.с.

А.П.Мешковский, эксперт ВОЗ, СПФО

Т.Х.Чибиляев, к.фарм.н.

Т.А.Шмалько, к.т.н.

группа профессионального перевода:

Н.А.Ляпунов, д.фарм.н.

Е.П.Безуглая, д.фарм.н.

Руководство соответствует документам:

CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. - London, May 2002 (CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации. - Лондон, май 2002) в части раздела "Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации";

01/2008:0169. - Water for Injections // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3209-3212 (01/2008:0169. - Вода для инъекций // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3209-3212) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 1;

01/2008:1927. - Water, Highly Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3212-3213 (01/2008:1927. - Вода высокоочищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3212-3213) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 2;

01/2008:0008. - Water, Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3213-3215 (01/2008:0008. - Вода очищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3213-3215) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 3.

Степень соответствия - модифицированное (MOD)

Перевод с английского языка (en)

Рекомендовано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития национальным предприятиям в практике производства лекарственных средств

Введено впервые

Предисловие

Вода является продукцией, которая повсеместно и наиболее широко применяется в фармации в разных целях: в качестве вспомогательного вещества в составе лекарственных препаратов и растворителя для подготовки препаратов к применению, растворителя при синтезе лекарственных веществ и производстве лекарственных препаратов, очищающего средства для промывки и очистки оборудования, материалов первичной упаковки и т.д. Требования к качеству воды зависят от ее назначения и устанавливаются в фармакопейных монографиях [1, 2, 3, 4]. Качество воды, применяемое для различных целей, необходимо обосновать в регистрационном досье на лекарственный препарат [5, 6]. Производство и контроль качества воды, используемых при производстве лекарственных средств, входит в сферу действия надлежащей производственной практики (GMP) [7, 8]. Следует также отметить, что сфера применения воды зависит не только от ее качества, но и от способа изготовления.

На примере воды можно проследить взаимную связь между требованиями Европейской фармакопеи, Руководства по GMP Европейского Союза (ЕС) и требованиями к регистрационным документам, которая отражена в руководстве CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" ("Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации"), принятом в ЕС [9].

При разработке в Российской Федерации нормативных документов, регламентирующих правила GMP, их гармонизируют с Руководством по GMP ЕС [7, 8]. Поэтому с учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно применения в фармации воды, имеющей различные категории качества, которое гармонизировано с Руководством CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev., а также введение в Государственную фармакопею РФ [10] монографий, регламентирующих качество воды и гармонизированных с соответствующими монографиями Европейской фармакопеи [1, 2, 3], по отношению к которым в настоящее время неэквивалентны ФС 42-2619-97 "Вода очищенная" и ФС 42-2620-97 "Вода для инъекций" [12, 13]. Очевидно, что требования к качеству воды в РФ должны соответствовать требованиям Европейской фармакопеи. В противном случае правила GMP, принятые в РФ, становятся неэквивалентными соответствующим правилам GMP ЕС, что создаст технические барьеры для выхода на зарубежные рынки. Поэтому до введения в Государственную фармакопею РФ гармонизированных монографий по качеству воды, рекомендуется пользоваться приложениями 1, 2 и 3 настоящего руководства.

Это руководство разработано на основании руководства, принятого в ЕС, а также трех монографий Европейской фармакопеи, посвященных качеству воды:

- CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. - London, May 2002 (CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации. - Лондон, май 2002) в части раздела "Руководящие

указания по качеству воды для применения в фармации";

- 01/2008:0169. - Water for Injections // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3209-3212 (01/2008:0169. - Вода для инъекций // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С.3209-3212) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 1;

- 01/2008:1927. - Water, Highly Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3212-3213 (01/2008:1927. - Вода высокоочищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С.3212-3213) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 2;

- 01/2008:0008. - Water, Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3213-3215 (01/2008:0008. - Вода очищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С.3213-3215) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 3.

Организациями, ответственными за это руководство, являются Ассоциация Российских фармацевтических производителей и Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Руководство в части раздела "Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации", а также приложений 1, 2 и 3 идентично приведенным выше соответствующим нормативным документам ЕС.

В руководство внесены такие редакционные изменения и дополнения:

- руководство CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. и три монографии Европейской фармакопеи (01/2008:0169, 01/2008:1927, 01/2008:0008) объединены в одно руководство без изменения их объема и содержания;

- дополнительно введены разделы "Предисловие", "Область применения", "Нормативные ссылки", "Термины и определения понятий", "Обозначения и сокращения", а также справочное приложение "Библиография". Основные положения изложены в разделе "Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации", в котором каждый структурный элемент и его номер соответствуют таковым в руководстве CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. Определения из монографий Европейской фармакопеи дополнительно приведены в разделе "Термины и определения понятий". Ссылки на нормативные документы, приведенные в настоящем руководстве, даны в разделе "Нормативные ссылки" и/или в приложении "Библиография";

- в подразделе 5 руководства вместо слов "в фармацевтическом досье" ("in the pharmaceutical dossier") указано "в фармацевтической части регистрационного досье";

- при упоминании в п.5.1 "препаратов для распыления" в конце страницы дополнительно сделана сноска, в которой указано, что "препараты для

распыления (nebuliser preparations) относятся к лекарственным средствам для ингаляций";

- вместо сокращений WFI (Water for Injections) и RO (reverse osmosis), употребляемого в тексте руководства CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev., указано "вода для инъекций" и "обратный осмос" соответственно;

- для слова "контейнер" в сноске в конце страницы указано, что под контейнером следует понимать первичный упаковочный материал;

- при указании в тексте приложений номеров общих статей Европейской фармакопеи в сносках в конце страницы указаны названия этих статей;

- в руководстве дополнительно курсивом выделены названия веществ и растворов, используемые в монографиях Европейской фармакопеи и номера статей Европейской фармакопеи, а в сносках в конце страниц даны пояснения;

- в приложениях наряду с указанием концентрации в *ppm* и *ppb* в скобках дополнительно указана концентрация в процентах;

- в тексте приложений: "... получают из воды, которая соответствует установленным компетентным регуляторным органом требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком ..." дополнительно сделано пояснение: "(воды питьевой N)".

Данное руководство пригодно в качестве методических указаний при разработке, регистрации и производстве лекарственных средств, а также для экспертизы соответствующих частей регистрационного досье, аудита и инспектирования производственных участков.

Правовой статус данного руководства соответствует правовому статусу в ЕС соответствующего руководства по качеству, с которым оно гармонизировано. Разработанное руководство следует рассматривать как нормативный документ для предоставления консультации производителям, заявителям или владельцам регистрационных удостоверений, компетентным уполномоченным органам и/или другим заинтересованным лицам в отношении специфических научных вопросов относительно качества воды для применения в фармации. Положения настоящего руководства отражают гармонизированный (в рамках ЕС) подход; они базируются на последних научных достижениях в этой области знаний.

В рамках фармацевтического законодательства данное руководство не имеет силы закона; его следует рассматривать как гармонизированную позицию европейского фармацевтического сектора; соблюдение его положений заинтересованными сторонами облегчит экспертизу, а также повысит качество лекарственных препаратов в РФ. Тем не менее, могут быть применены альтернативные подходы при условии их соответствующего научного обоснования.

Такой подход к правовому статусу большинства научных руководств изложен в документе Европейского агентства по лекарствам (EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 "Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005" ("Процедура

относительно руководств и сопутствующих документов Европейского Союза в рамках фармацевтического законодательства, 2005") [11]. Указанный подход соответствует позиции ВТО в отношении применения стандартов.

Поскольку раздел "Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации" настоящего руководства идентичен соответствующему тексту руководства CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev., а статус руководства определен как рекомендательный, в нем оставлены положения относительно качества воды для ветеринарных препаратов.

Руководство по качеству воды для применения в фармации

Guideline on Quality of Water for Pharmaceutical Use

Дата введения 2009-__-__

Область применения

Настоящее руководство устанавливает положения (рекомендации) относительно качества воды для применения в фармации.

Настоящее руководство применимо к лекарственным препаратам, регистрируемым и производимым в РФ для продажи на внутреннем рынке и с целью экспорта или импортируемым в РФ.

Это руководство рекомендуется для предприятий, организаций и учреждений, которые разрабатывают, подают заявки на регистрацию и/или серийно производят лекарственные средства на территории РФ, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, для соответствующих заявителей и предприятий-производителей, продукция которых регистрируется и импортируется в РФ, для научно-экспертных организаций и регуляторных органов, а также экспертов, аудиторов и инспекторов, осуществляющих экспертизу при регистрации (перерегистрации) лекарственных препаратов, аудит и инспектирование производственных участков.

Данное руководство применимо при разработке, регистрации и производстве лекарственных средств, а также для экспертизы соответствующих частей регистрационного досье, аудита и инспектирования производственных участков.

Нормативные ссылки

В данном руководстве имеются ссылки на такие нормативные документы:

European Pharmacopoeia. 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. - 3308 p.

(Европейская Фармакопея. 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. - 3308 p.)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

(Правила, регулирующие лекарственные препараты в Европейском Союзе. - Том 4. - Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных препаратов для человека и применения в ветеринарии).

Термины и определения понятий

Ниже приведены определения терминов, использованных в настоящем руководстве. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованным в этом разделе терминам, приведены на основании [1, 2, 3].

Вода для инъекций (*water for injections, aqua ad iniectabilia*, [1])

Вода, используемая как растворитель при приготовлении лекарств для парентерального применения (*вода для инъекций ангро*) или для растворения либо разведения субстанций или препаратов для парентерального применения перед использованием (*вода для инъекций стерилизованная*).

Примечание. В монографии Европейской фармакопеи [1] различают *воду для инъекций ангро* (*water for injections in bulk*) и *воду для инъекций стерилизованную* (*sterilised water for injections*).

Вода для инъекций стерилизованная (*sterilised water for injections*, [1])

Вода для инъекций ангро (*water for injections in bulk*), расфасованная в подходящие контейнеры¹, укупоренная и стерилизованная нагреванием в условиях, гарантирующих, что полученный продукт выдерживает испытание на бактериальные эндотоксины. Вода для инъекций стерилизованная не должна содержать никаких добавленных веществ.

¹ Под контейнерами следует понимать первичный упаковочный материал.

Вода высокоочищенная (*water highly purified, aqua valde purificata*, [2])

Вода высокоочищенная предназначена для приготовления лекарственных препаратов, если необходима вода высшего биологического качества, кроме тех случаев, при которых необходимо использование только *воды для инъекций*.

Вода очищенная (*water purified, aqua purificata*, [3])

Вода для приготовления лекарств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет других указаний и разрешений компетентного уполномоченного органа.

Примечание. В монографии Европейской фармакопеи [3] различают *воду очищенную ангро* (*purified water in bulk*) и *воду очищенную в контейнерах* (*purified water in containers*).

Вода очищенная в контейнерах^{1[1]} (*purified water, aqua purificata*, [3])

^{1[1]} Под контейнерами следует понимать первичный упаковочный материал.

Вода очищенная ангро, расфасованная в подходящие контейнеры, которая хранится в условиях, обеспечивающих требуемую микробиологическую чистоту, и не содержит никаких добавленных веществ.

Обозначения и сокращения

АФИ	-	активный фармацевтический ингредиент
ЕС	-	Европейский Союз
МЕ	-	международная единица
CIP	-	Clean in Place (очистка на месте)
CPMP или CHMP	-	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комитет по лекарственным препаратам для человека)
CVMP	-	Committee for Veterinary Medicinal Products (Комитет по лекарственным препаратам для ветеринарии)
EMA	-	European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарствам)
GMP	-	Good Manufacturing Practice (надлежащая производственная практика)
ICH	-	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)
QWP	-	Quality Working Party (рабочая группа по качеству)

Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации

1. Введение

Вода является одним из основных продуктов, используемых фармацевтической промышленностью. Она может присутствовать в качестве вспомогательного вещества, или использоваться для подготовки препаратов к применению, в процессе синтеза, в ходе производства готовой продукции или в качестве очищающего средства для промывки сосудов (резервуаров), оборудования, материалов первичной упаковки и т.д.

В зависимости от целей применения в фармации требуется вода различных уровней качества. Контроль качества воды, в частности ее микробиологической чистоты, является важным вопросом, и фармацевтическая промышленность выделяет значительные средства на разработку и техническое обслуживание систем очистки воды.

2. Предпосылки

В Европейской фармакопее содержатся нормы для разных категорий воды для применения в фармации, включая *воду для инъекций* и *воду очищенную*. Использование обратного осмоса как средства подготовки *воды для инъекций* является предметом непрекращающейся дискуссии в рамках Европейской фармакопейной комиссии в течение многих лет. В 1999 году, в ответ на требования национальных делегаций относительно разрешения использования обратного осмоса для получения *воды для инъекций*, был организован специализированный международный симпозиум по обсуждению данного вопроса. На этой встрече было принято решение о том, что поскольку в настоящее время не имеется достаточного количества данных в пользу использования обратного осмоса для производства *воды для инъекций*, а также исходя из соображений безопасности, *вода для инъекций* может быть приготовлена только методом дистилляции, как предусмотрено Европейской фармакопеей.

На встрече было принято решение о целесообразности разработки руководства для промышленности относительно использования различных категорий воды для применения в фармации, поскольку монографии Европейской фармакопеи не касаются некоторых аспектов того, в каких случаях могут быть использованы конкретные категории воды. Кроме того, в результате этой деятельности была одобрена новая монография Европейской фармакопеи "Вода высокоочищенная", включенная в Европейскую фармакопею с 1 января 2002 года.

Рабочая группа по качеству CPMP/CVMP и Рабочая группа инспекторов недавно пересмотрели вопрос использования воды, полученной с помощью обратного осмоса, для приготовления *воды для инъекций*. На основании имеющихся данных они пришли к заключению, что при производстве воды методом обратного осмоса и посредством связанных с ним технологий отсутствует робастность, свойственная методу дистилляции, и сохраняются опасения относительно потенциальных рисков, связанных, например, с засорением мембраны (химическим и биологическим), нарушением целостности мембраны и отсутствием результативной валидации. Следовательно, современная точка зрения заключается в том, что *вода высокоочищенная* неприемлема для получения *воды для инъекций*.

3. Область применения

Цель данного документа - предоставить руководство для промышленности относительно применения в фармации различных категорий воды при производстве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), а также лекарственных препаратов для человека и для применения в ветеринарии.

Данное руководство не распространяется на такие случаи, когда, например, лекарственные препараты готовят экстенпорально, или когда фармацевт перед применением растворяет/разводит водой препараты (например, смеси антибиотиков для перорального применения), или когда это делает пользователь в случае препаратов для применения в ветеринарии (например, растворов для овец).

4. Требования Европейской фармакопеи

В Европейской фармакопее содержатся требования для следующих категорий воды:

- *Вода для инъекций*
- *Вода очищенная*
- *Вода высокоочищенная*

4.1. Вода питьевая не описана в монографии фармакопеи, но она должна соответствовать требованиям нормативных документов относительно качества воды, утвержденных компетентным уполномоченным органом. Для подтверждения качества воды на производственном участке следует проводить испытания. Вода питьевая может быть использована в процессах химического синтеза и на ранних стадиях очистки оборудования фармацевтических производств, если отсутствуют особые технические требования или требования в отношении применения воды более высоких категорий качества. Вода питьевая представляет собой принятый источник исходной воды для получения воды фармакопейного качества.

4.2. Вода для инъекций - это вода для приготовления лекарств для парентерального введения, если вода используется в качестве носителя (*вода для инъекций ангро или вода для инъекций нерасфасованная*) и для растворения или разведения субстанций или препаратов для парентерального введения перед применением (*вода для инъекций стерилизованная*).

Производство

Контроль химической чистоты *воды для инъекций* имеет несколько основных проблем. Критический вопрос состоит в обеспечении стабильного микробиологического качества в отношении удаления бактерий и бактериальных эндотоксинов. Дистилляция имеет длительную предысторию надежных эксплуатационных качеств и может быть валидирована как отдельная операция, поэтому она в настоящее время остается единственным официальным методом получения *воды для инъекций*.

Воду для инъекций ангро (нерасфасованную) получают из воды, которая соответствует требованиям нормативных документов относительно качества воды, предназначенной для потребления человеком, утвержденных компетентным уполномоченным органом, или из воды очищенной посредством дистилляции в аппарате, детали которого, находящиеся в контакте с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла, и который снабжен эффективным устройством для предотвращения захватывания капель. Особо важным является правильное техническое обслуживание аппарата. Во время производства и хранения должны быть приняты надлежащие меры для гарантии того, что общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов адекватно контролируется и подвергается мониторингу.

Вода для инъекций должна выдерживать испытания для *воды очищенной*, а также соответствовать дополнительным требованиям в отношении бактериальных эндотоксинов (не более 0,25 МЕ эндотоксина на 1 мл), удельной электропроводности и содержания общего органического углерода.

4.3. Вода очищенная - это вода для приготовления лекарственных препаратов, при производстве которых к воде не предъявляется требований в отношении стерильности и/или апирогенности. *Вода очищенная*, удовлетворительно прошедшая испытание на эндотоксины, может быть использована при производстве растворов для диализа.

Производство

Воду очищенную получают посредством дистилляции, ионного обмена или другим подходящим способом из воды, которая соответствует требованиям нормативных документов относительно качества воды, предназначенной для потребления человеком, утвержденных компетентным уполномоченным органом.

4.4. Вода высокоочищенная предназначена для приготовления препаратов, если необходима вода высшего биологического качества, кроме тех случаев, при которых необходимо использование только *воды для инъекций*.

Производство

Воду высокоочищенную получают из воды, которая соответствует требованиям нормативных документов относительно качества воды, предназначенной для потребления человеком, утвержденных компетентным уполномоченным органом. Современные методы производства включают, например, двойной обратный осмос в сочетании с другой подходящей технологией, такой как ультрафильтрация и деионизация. *Вода высокоочищенная* должна соответствовать тем же стандартам качества, что и *вода для инъекций*, но методы ее производства считают менее надежными, чем метод дистилляции, и поэтому она считается неприемлемой для использования в качестве *воды для инъекций*.

5. Качество воды для применения в фармации

Валидация и квалификация систем очистки, хранения и распределения воды представляют собой фундаментальную часть GMP и образуют неотъемлемую часть инспектирования на соответствие правилам GMP.

Категорию воды, используемой на различных стадиях производства активных фармацевтических ингредиентов и лекарственных препаратов, необходимо обсудить в фармацевтической части регистрационного досье. При выборе категории используемой воды следует принимать во внимание природу и назначение готовой продукции и стадию, на которой используется вода.

В следующих далее таблицах в качестве руководства приведены некоторые общие примеры:

5.1. Вода, присутствующая в качестве вспомогательного вещества в окончательной рецептуре

Вода - вспомогательное вещество, наиболее часто используемое в составе лекарственных препаратов; минимальный уровень качества выбранной воды зависит от назначения препарата. В таблице 1 обобщены основные категории стерильных препаратов. *Вода для инъекций* требуется для приготовления тех препаратов, которые предназначены для парентерального введения; к таким препаратам относятся растворы для гемофильтрации и гемодиализа, а также для перитонеального диализа.

В фармацевтической промышленности для удобства часто используется *вода для инъекций* для приготовления офтальмологических, стерильных назальных/ушных препаратов и препаратов для кожного применения. В таких случаях полезную альтернативу представляет собой *вода высокоочищенная* при наличии дополнительного преимущества - удовлетворения потребности промышленности в больших объемах.

Таблица 1.

Таблица 1

Стерильные лекарственные препараты

Стерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Парентеральные	Вода для инъекций
Офтальмологические	Вода очищенная
Растворы для гемофильтрации и растворы для гемодиализа	Вода для инъекций
Растворы для перитонеального диализа	Вода для инъекций
Растворы для орошения (ирригации)	Вода для инъекций
Назальные/ушные препараты	Вода очищенная
Препараты для кожного применения	Вода очищенная

В таблице 2 обобщены основные категории нестерильных лекарственных форм. За исключением некоторых препаратов для распыления^{2[2]}, приемлемой категорией воды для всех нестерильных препаратов является вода очищенная.

^{2[2]} Препараты для распыления (nebuliser preparations) относятся к лекарственным средствам для ингаляций.

Таблица 2.

Таблица 2

Нестерильные лекарственные препараты

Нестерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Препараты для орального применения	Вода очищенная
Растворы для распыления	Вода очищенная*
* При некоторых заболеваниях, например, кистозном фиброзе, к лекарственным препаратам, которые вводятся посредством распыления, предъявляются требования стерильности и отсутствия пирогенов. В таких случаях необходимо использовать воду для инъекций или стерилизованную воду высокоочищенную.	
Препараты для кожного применения	Вода очищенная**
** Для некоторых препаратов, таких как ветеринарные препараты для промывания сосков, может быть приемлемым использование питьевой воды в тех случаях, когда это обосновано и разрешено с учетом изменчивости ее химического состава и микробиологического качества.	
Назальные/ушные препараты	Вода очищенная
Ректальные/вагинальные препараты	Вода очищенная

5.2. Вода, используемая в ходе производства активных фармацевтических ингредиентов и лекарственных препаратов, исключая воду, присутствующую в качестве вспомогательного вещества в окончательной рецептуре

Приемлемая категория воды будет, в значительной степени, будет зависеть от стадии, на которой она должна быть использована в процессе производства, последующих технологических операций, а также природы готовой продукции. В таблицах 3 и 4 обобщено приемлемое качество воды для производства активных фармацевтических ингредиентов, а также для стерильных и нестерильных лекарственных препаратов.

Таблица 3.

Таблица 3

Вода, используемая для производства активных фармацевтических ингредиентов (АФИ)

Тип производства	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Синтез всей промежуточной продукции для АФИ до заключительных стадий выделения и очистки	Отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для АФИ или лекарственного препарата, в котором он будет использован	Вода питьевая*
* Следует использовать воду очищенную, если предъявляются технические требования в отношении большей химической чистоты.		
Среды для ферментации	Отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для АФИ или лекарственного препарата, в котором он будет использован	Вода питьевая*
* Следует использовать воду очищенную, если предъявляются технические требования в отношении большей химической чистоты.		

Экстракция растений	из	Отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности АФИ или лекарственного препарата, в котором он будет использован	Вода питьевая**
---------------------	----	---	-----------------

**Заявитель должен доказать, что возможные изменения в качестве воды, в частности, в отношении минерального состава, не будут влиять на состав экстракта.

Заключительное выделение и очистка.	и	Отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности АФИ или лекарственного препарата, в котором он будет использован	Вода питьевая*
-------------------------------------	---	---	----------------

* Следует использовать воду очищенную, если предъявляются технические требования в отношении большей химической чистоты.

Заключительное выделение и очистка	и	АФИ не является стерильным, но предназначен для использования в составе стерильного препарата для непарентерального введения	Вода очищенная
------------------------------------	---	--	----------------

Заключительное выделение и очистка.	АФИ является стерильным, но не предназначен для парентерального введения	Вода очищенная
Заключительное выделение и очистка	АФИ не является стерильным, но предназначен для использования в составе стерильного препарата для парентерального введения	Вода очищенная с предельным содержанием эндотоксинов 0,25 МЕ/мл; контроль специфических микроорганизмов
Заключительное выделение и очистка	АФИ является стерильным и апирогенным	Вода для инъекций

Таблица 4.

Таблица 4

Вода, используемая в процессе производства лекарственных препаратов, но отсутствующая в окончательной рецептуре

Производство	Минимально приемлемое качество воды
Гранулирование	Вода очищенная*
_____ * Для некоторых ветеринарных препаратов в форме премиксов, например, гранулированных концентратов, допускается использование воды питьевой в тех случаях, когда это обосновано и разрешено с учетом изменчивости ее химического состава и микробиологического качества.	
Нанесение покрытий на таблетки	Вода очищенная
Вода, используемая в составе рецептуры перед нестерильной лиофилизацией	Вода очищенная
Вода, используемая в составе рецептуры перед стерильной лиофилизацией	Вода для инъекций

5.3. Вода, используемая для очистки/промывки оборудования, контейнеров^{3[3]} и укупорочных элементов

^{3[3]} Под контейнерами следует понимать первичный упаковочный материал.

Как правило, при заключительной промывке оборудования и контейнеров/укупорочных элементов следует использовать воду такого же качества, как качество воды, используемой на заключительной стадии производства АФИ или применяемой в составе лекарственного препарата в качестве вспомогательного вещества.

Таблица 5.

Таблица 5

Вода, используемая для очистки/промывки

Очистка/промывка оборудования, контейнеров, укупорочных элементов	Тип продукции	Минимально приемлемое качество воды
1	2	3
Первоначальная промывка	Промежуточная продукция и АФИ	Вода питьевая
Заключительная промывка	АФИ	Используется вода такого же качества, как при производстве АФИ
Первоначальная промывка, включая CIP* оборудования, контейнеры и укупорочные элементы, если необходимо	Нестерильные лекарственные препараты	Вода питьевая
* CIP - Clean in Place (очистка на месте).		
Заключительная промывка, включая CIP* оборудования, контейнеры и укупорочные элементы, если необходимо	Нестерильные лекарственные препараты	Вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата, или вода более высокого качества, чем вода очищенная

* CIP - Clean in Place (очистка на месте).

Первоначальная промывка**, включая CIP* оборудования, контейнеры и укупорочные элементы, если необходимо

Стерильная продукция

Вода очищенная

* CIP - Clean in Place (очистка на месте).

** Для некоторых контейнеров, например, пластиковых контейнеров для глазных капель, не нужна первоначальная промывка; действительно, это может привести к обратным результатам, поскольку вследствие промывки может увеличиться количество механических включений. В некоторых случаях, например, в процессах "выдувание-дозирование-герметизация", промывку проводить нельзя.

Заключительная промывка***, включая CIP* оборудования, контейнеры и укупорочные элементы, если необходимо

Стерильная продукция, не предназначенная для парентерального введения

Вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата, или вода более высокого качества, чем вода очищенная

* CIP - Clean in Place (очистка на месте).

*** Если оборудование после промывки сушат 70% спиртом, спирт следует разводить водой того же качества, что и качество воды, используемой для заключительной промывки.

Заключительная промывка***, включая CIP* оборудования, контейнеры и укупорочные элементы, если необходимо	Стерильные препараты для парентерального введения	Вода для инъекций****
---	---	-----------------------

* CIP - Clean in Place (очистка на месте).

*** Если оборудование после промывки сушат 70% спиртом, спирт следует разводить водой того же качества, что и качество воды, используемой для заключительной промывки.

**** Если применяют последующую стадию удаления пирогенов, допустимо использование воды высокоочищенной при условии соответствующего обоснования и наличия данных о валидации.

Приложение 1. Вода для инъекций (water for injections)

Приложение 1
(обязательное)

Aqua ad iniectabilia

H₂O

М.м.

18.02

[7732-18-5]

Определение

Вода, используемая как растворитель при приготовлении лекарств для парентерального применения (*вода для инъекций ангро*) или для растворения либо разведения субстанций или препаратов для парентерального применения перед использованием (*вода для инъекций стерилизованная*).

Вода для инъекций ангро (in bulk)

Производство

Воду для инъекций ангро получают из воды, которая соответствует установленным компетентным регуляторным органом требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком (воды питьевой N), или воды очищенной путем дистилляции на оборудовании, части которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла. Оборудование должно быть обеспечено эффективным устройством для предотвращения захватывания капель. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание оборудования. Первую порцию воды, полученную в начале работы, отбрасывают, затем дистиллят собирают.

При производстве и дальнейшем хранении надлежащим образом контролируют и отслеживают общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для прослеживания неблагоприятных тенденций устанавливают подходящий предупреждающий предел и предел, требующий принятия мер. В нормальных условиях пределом, требующим принятия мер, является содержание 10 жизнеспособных аэробных микроорганизмов (2.6.12)

4[4] в 100 мл. Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя не менее 200 мл воды для инъекций ангро и плотную питательную среду S. Инкубацию проводят при температуре 30-35°C в течение 5 суток. При производстве в асептических условиях может возникнуть необходимость установить более жесткие предупреждающие пределы.

4[4] Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.12. Microbiological Examination of Non-Sterile Products (Total Viable Aerobic Count) (Микробиологическое испытание нестерильной продукции (общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов)).

Общий органический углерод (2.2.44)^{5[5]}. Не более 0.5 мг/л.

^{5[5]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.2.44. Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use (Общий органический углерод в воде для использования в фармации).

Удельная электропроводность. Определяют удельную электропроводность автономно (off-line) или неавтономно (in-line) как описано ниже.

Прибор

Измерительная ячейка:

электроды из подходящего материала, например, из нержавеющей стали;
постоянная измерительной ячейки: в пределах 2% от значения, определенного для сертифицированного раствора сравнения с удельной электропроводностью менее 1500 мкСм·см⁻¹.

Кондуктометр: разделяющая способность 0.1 мкСм·см⁻¹ для

наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (измерительной ячейки и кондуктометра):

с использованием одного или более подходящих сертифицированных стандартных растворов;

правильность: в пределах 3% от измеренной удельной электропроводности плюс 0.1 мкСмсм^{-1} .

Калибровка кондуктометра: с использованием прецизионных резисторов или эквивалентных устройств после отсоединения измерительной ячейки, для всех диапазонов измерения и калибрования измерительной ячейки (с правильностью в пределах 0.1% от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если неавтономная (in-line) измерительная ячейка не может быть отсоединена от системы, калибровка системы может быть проведена с использованием калиброванной измерительной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, которую калибруют, в поток воды.

Методика

Этап

1

1. Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерение с температурной компенсацией может проводиться после соответствующей валидации.

2. Используя данные, приведенные в таблице 0169.-1, находят ближайшее значение температуры, которая не превышает значения измеренной температуры. Соответствующее значение удельной электропроводности является предельным для данной температуры.

3. Если измеренная удельная электропроводность не превышает значения, приведенного в таблице 0169.-1, испытываемая вода соответствует требованиям испытания на удельную электропроводность. Если значение удельной электропроводности превышает приведенное в таблице 0169.-1, продолжают испытание (этап 2).

Таблица 0169.-1. Этап 1 - Предельные значения удельной электропроводности для определенных значений температуры (для измерения удельной электропроводности без температурной компенсации)

Таблица 0169.-1.

Температура (°C)	Удельная электропроводность (мкСмсм ⁻¹)

0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

4. Достаточное количество испытуемой воды (100 мл или более) переносят в подходящий контейнер и перемешивают. Доводят температуру, если необходимо, до $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ и, поддерживая эту температуру, начинают тщательно встряхивать испытуемый образец, периодически регистрируя удельную электропроводность. Если изменения в значении удельной электропроводности, обусловленные поглощением углерода диоксида воздуха, не будут превышать 0.1 мкСмсм^{-1} в течение 5 мин, записывают значение удельной электропроводности.

5. Вода выдерживает испытание на удельную электропроводность, если значение удельной электропроводности не превышает 2.1 мкСмсм^{-1} . Если значение удельной электропроводности более 2.1 мкСмсм^{-1} , продолжают испытание (этап 3).

Этап 3

6. Испытание проводят в течение около 5 мин после определения удельной электропроводности (пункт 5, этап 2), поддерживая температуру испытуемого образца $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$. В испытуемый образец прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида $P^{[6]}$ (0.3 мл в 100 мл испытуемого образца) и измеряют pH (2.2.3)^{7[7]} с точностью 0.1 ед.pH.

^{6[6]} Здесь и далее курсивом выделены вещества или растворы, описанные в Европейской фармакопее; индекс "P" указывает на то, что вещество или раствор описан в разделе 4 "Reagents" («Реактивы») Европейской фармакопеи.

^{7[7]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.2.3. Potentiometric Determination of pH (Потенциометрическое определение pH).

7. Используя таблицу 0169.-2, из значения pH, измеренного по пункту 6, определяют предельное значение удельной электропроводности. Если значение удельной электропроводности, определенное по пункту 4 этапа 2, не превышает требований к удельной электропроводности для определенного pH, субстанция выдерживает испытание на удельную электропроводность. Если значение удельной электропроводности, определенное по пункту 4 этапа 2, превышает это значение или значение pH выходит за пределы 5.0-7.0, вода не выдерживает испытания на удельную электропроводность.

Таблица 0169.-2. Этап 3 - Значения удельной электропроводности для определенных значений pH

(для образцов уравновешенных с окружающими атмосферой и температурой)

Таблица 0169.-2.

pH	Удельная электропроводность (мкСмсм ⁻¹)

5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

Для обеспечения надлежащего качества воды следует использовать валидированные процедуры, а также мониторинг удельной электропроводности в процессе производства и регулярный контроль микробиологической чистоты.

Воду для инъекций ангро (in bulk) хранят и распределяют в условиях, позволяющих предотвратить рост микроорганизмов и избежать любых других загрязнений.

Свойства

Описание: прозрачная и бесцветная жидкость.

Испытания

Нитраты: не более 0.2 ppm (0,00002%).

5 мл воды помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0.1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50°C; через 15 мин голубая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием смеси 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) *P*.

Алюминий (2.4.17)^{8[8]}: Не более 10 ppb (0.000001%), если вода предназначена для производства растворов для диализа.

^{8[8]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.17. Aluminium (Алюминий).

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm Al) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Холостой раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А)^{9[9]}: не более 0.1 ppm (0.00001%).

^{9[9]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.8. Heavy Metals (Тяжелые металлы).

200 мл воды упаривают в стеклянной выпарной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14)^{10[10]}: менее 0,25 МЕ/мл.

^{10[10]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.14. Bacterial Endotoxins

(Бактериальные эндотоксины).

Вода для инъекций стерилизованная

Определение

Вода для инъекций ангро (in bulk), расфасованная в подходящие контейнеры, укупоренная и стерилизованная нагреванием в условиях, гарантирующих, что полученный продукт выдерживает испытание на бактериальные эндотоксины. Вода для инъекций стерилизованная не должна содержать никаких добавленных веществ.

Вода для инъекций стерилизованная, исследованная в подходящих для видимости условиях, должна быть прозрачной и бесцветной.

Каждый контейнер должен содержать достаточное количество воды для инъекций, чтобы обеспечить возможность извлечения номинального объема.

Испытания

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды прибавляют 0.05 мл *раствора фенолового красного Р*; если раствор окрашивается в желтый цвет, окраска раствора может перейти в красную при прибавлении не более 0.1 мл 0.01 М *раствора натрия гидроксида*. Если раствор окрашивается в красный цвет, окраска раствора может перейти в желтую при прибавлении не более 0.15 мл 0.01 М *раствора кислоты хлористоводородной*.

Удельная электропроводность: не более 25 мкСмсм⁻¹ для контейнеров с номинальным объемом 10 мл или менее; не более 5 мкСмсм⁻¹ для контейнеров с номинальным объемом более 10 мл.

Измерения и калибровку проводят, как указано для Воды для инъекций ангро (in bulk), поддерживая температуру испытуемого образца (25 ± 1)°С.

Окисляющиеся вещества. К 100 мл воды прибавляют 10 мл *кислоты серной разведенной Р*, доводят до кипения, прибавляют 0.2 мл 0.02 М *раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен оставаться слабо-розовым.

Хлориды (2.4.4)^{11[1]}: не более 0.5 ppm (0.00005%) для воды в контейнерах с номинальным объемом 100 мл или менее.

^{11[1]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.4. Chlorides (Хлориды).

15 мл воды должны выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием смеси 1.5 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р* и 13,5 мл *воды Р*. Опалесценцию полученных растворов сравнивают по вертикальной оси пробирок.

Для воды в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл проводят такое испытание: к 10 мл воды прибавляют 1 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 0.2 мл *раствора серебра нитрата Р2*; в течение не менее 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.

Нитраты: не более 0.2 ppm (0.00002%).

5 мл воды помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл *раствора 100 г/л калия хлорида Р*, 0.1 мл *раствора дифениламина Р* и, по каплям при перемешивании, 5 мл *кислоты серной, свободной от азота, Р*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую

до температуры 50°C. Через 15 мин голубая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием смеси 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) *P*.

Сульфаты. К 10 мл воды прибавляют 0.1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 0.1 мл раствора бария хлорида *P1*. В течение не менее 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.

Алюминий (2.4.17)^{12[12]}: Не более 10 ppb (0,000001%), если вода предназначена для производства растворов для диализа.

^{12[12]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.17. Aluminium (Алюминий).

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

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

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

Аммоний: не более 0.2 ppm (0.00002%).

К 20 мл воды прибавляют 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного *P*. Через 5 мин просматривают раствор по вертикальной оси пробирки. Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного одновременно с испытуемым раствором прибавлением 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного *P* к смеси 4 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH₄) *P* и 16 мл воды, свободной от аммиака, *P*.

Кальций и магний. К 100 мл воды прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10.0 *P*, 50 мг протравного черного 11 индикаторной смеси *P* и 0.5 мл 0.01 М раствора натрия эдетата. Появляется слабо-синее окрашивание.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A)^{13[13]}: не более 0.1 ppm (0.00001%).

^{13[13]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.8. Heavy Metals (Тяжелые металлы).

200 мл воды упаривают в стеклянной выпарной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

Сухой остаток: не более 4 мг (0.004%) для контейнеров с номинальным объемом 10 мл или менее; не более 3 мг (0.003%) для контейнеров с

номинальным объемом более 10 мл.

100 мл воды упаривают насухо на водяной бане и сушат при температуре 100_105°C.

Механические включения: невидимые частицы (2.9.19)^{14[14]}. Вода должна выдерживать испытание А или В, в зависимости от обстоятельств.

^{14[14]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-Visible Particles (Загрязнение частицами: невидимые частицы).

Стерильность (2.6.1)^{15[15]}. Вода должна выдерживать испытание на стерильность.

^{15[15]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.1. Sterility (Стерильность).

Бактериальные эндотоксины (2.6.14)^{16[16]}: менее 0.25 МЕ/мл.

^{16[16]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.14. Bacterial Endotoxins (Бактериальные эндотоксины).

Приложение 2. Вода высокоочищенная (water, highly purified)

Приложение 2
(обязательное)

Aqua valde purificata

H₂O

М.м.

18.02

[7732-18-5]

Определение

Вода высокоочищенная предназначена для приготовления лекарственных препаратов, если необходима вода высшего биологического качества, кроме тех случаев, при которых необходимо использование только воды для инъекций (0169).

Производство

Воду высокоочищенную получают из воды, которая соответствует установленным компетентным регуляторным органом требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком (воды питьевой^N).

В настоящее время в производстве используют метод двойного обратного осмоса вместе с другими подходящими методами, например, ультрафильтрацией и деионизацией. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание системы очистки воды.

При производстве и дальнейшем хранении надлежащим образом контролируют и отслеживают общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для прослеживания неблагоприятных тенденций устанавливают подходящий предупреждающий предел и подходящий предел, требующий принятия мер. В нормальных условиях подходящим пределом, требующим принятия мер, является содержание 10 жизнеспособных аэробных микроорганизмов (2.6.12)^{17[17]} в 100 мл. Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя не менее 200 мл воды высокоочищенной и плотную питательную среду S. Инкубацию проводят при температуре 30-35°C в течение 5 суток.

^{17[17]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.12. Microbiological Examination of Non-Sterile Products (Total Viable Aerobic Count) (Микробиологическое испытание нестерильной продукции (общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов)).

Общий органический углерод (2.2.44)^{18[18]} : не более 0.5 мг/л.

^{18[18]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.2.44. Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use (Общий органический углерод в воде для использования в фармации).

Удельная электропроводность. Определяют удельную электропроводность автономно (off-line) или неавтономно (in-line) как описано ниже.

Прибор

Измерительная ячейка:

- электроды из подходящего материала, например, из нержавеющей стали;
- постоянная измерительной ячейки: в пределах 2% от значения, определенного для сертифицированного раствора сравнения с удельной

электропроводностью менее $1500 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Кондуктометр: разделяющая способность $0.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ для наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (измерительной ячейки и кондуктометра):

- с использованием одного или более подходящих сертифицированных стандартных растворов;

- правильность: в пределах 3% от измеренной удельной электропроводности плюс $0.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Калибровка кондуктометра: с использованием прецизионных резисторов или эквивалентных устройств после отсоединения измерительной ячейки, для всех диапазонов измерения и калибрования измерительной ячейки (с правильностью в пределах 0.1% от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если неавтономная (in-line) измерительная ячейка не может быть отсоединена от системы, калибровка системы может быть проведена с использованием калиброванной измерительной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, которую калибруют, в поток воды.

Методика

Этап

1

1. Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерение с температурной компенсацией может проводиться после соответствующей валидации.

2. Используя данные, приведенные в таблице 1927.-1, находят ближайшее значение температуры, которая не превышает значения измеренной температуры. Соответствующее значение удельной электропроводности является предельным для данной температуры.

3. Если измеренная удельная электропроводность не превышает значения, приведенного в таблице 1927.-1, испытываемая вода соответствует требованиям испытания на удельную электропроводность. Если значение удельной электропроводности превышает приведенное в таблице 1927.-1, продолжают испытание (этап 2).

Таблица 1927.-1. Этап 1 - Предельные значения удельной электропроводности для определенных значений температуры (для измерения удельной электропроводности без температурной компенсации)

Таблица 1927.-1.

Температура (С)	Удельная электропроводность (мкСмсм ⁻¹)

0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

4. Достаточное количество испытуемой воды (100 мл или более) переносят в подходящий контейнер и перемешивают. Доводят температуру, если необходимо, до $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ и, поддерживая эту температуру, начинают тщательно встряхивать испытуемый образец, периодически регистрируя удельную электропроводность. Если изменения в значении удельной электропроводности, обусловленные поглощением углерода диоксида воздуха, не будут превышать 0.1 мкСмсм^{-1} в течение 5 мин, записывают значение удельной электропроводности.

5. Вода выдерживает испытание на удельную электропроводность, если значение удельной электропроводности не превышает 2.1 мкСмсм^{-1} . Если значение удельной электропроводности более 2.1 мкСмсм^{-1} , продолжают испытание (этап 3).

Этап 3

6. Испытание проводят в течение около 5 мин после определения удельной электропроводности (пункт 5, этап 2), поддерживая температуру испытуемого образца $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$. В испытуемый образец прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор *калия хлорида P* (0.3 мл в 100 мл испытуемого образца) и измеряют pH (2.2.3)^{19[19]} с точностью 0.1 ед.pH.

^{19[19]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.2.3. Potentiometric Determination of pH (Потенциометрическое определение pH).

7. Используя таблицу 1927.-2, из значения pH, измеренного по пункту 6, определяют предельное значение удельной электропроводности. Если значение удельной электропроводности, определенное по пункту 4 этапа 2, не превышает требований к удельной электропроводности для определенного pH, субстанция выдерживает испытание на удельную электропроводность. Если значение удельной электропроводности, определенное по пункту 4 этапа 2, превышает это значение или значение pH выходит за пределы 5.0-7.0, вода не выдерживает испытания на удельную электропроводность.

Для обеспечения надлежащего качества воды следует использовать валидированные процедуры, а также мониторинг удельной электропроводности в процессе производства и регулярный контроль микробиологической чистоты.

Воду высокоочищенную хранят и распределяют в условиях, позволяющих предотвратить рост микроорганизмов и избежать любых других загрязнений.

Таблица 1927.-2. Этап 3 - Значения удельной

**электропроводности для определенных значений рН
(для образцов уравновешенных с окружающими
атмосферой и температурой)**

Таблица 1927.-2.

pH	Удельная электропроводность (мкСмсм ⁻¹)

5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

Свойства

Описание: прозрачная и бесцветная жидкость.

Испытания

Нитраты: не более 0.2 ppm (0.00002%).

5 мл воды помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0.1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50°C; через 15 мин голубая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием смеси 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) *P*.

Алюминий (2.4.17)^{20[20]}: Не более 10 ppb (0.000001%), если вода предназначена для производства растворов для диализа.

^{20[20]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.17. Aluminium (Алюминий).

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

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

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

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А)^{21[21]}: не более 0.1 ppm (0.00001%).

^{21[21]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.8. Heavy Metals (Тяжелые металлы).

200 мл воды упаривают в стеклянной выпарной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14)^{22[22]}: менее 0.25 МЕ/мл.

^{22[22]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.14. Bacterial Endotoxins (Бактериальные эндотоксины).

Маркировка

Если необходимо, на этикетке указывают, что субстанция пригодна для использования при производстве растворов для диализа.

Приложение 3. Вода очищенная (water, purified)

Приложение 3
(обязательное)

Aqua purificata

H_2O

М.м.

18.02

[7732-18-5]

Определение

Вода для приготовления лекарств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет других указаний и разрешений компетентного уполномоченного органа.

Вода очищенная ангро (in bulk)

Производство

Воду очищенную ангро получают из воды, которая соответствует установленным компетентным регуляторным органом требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком (воды питьевой ^N), дистилляцией, ионным обменом или любым другим подходящим способом.

При производстве и дальнейшем хранении надлежащим образом контролируют и отслеживают общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для прослеживания неблагоприятных тенденций устанавливают подходящий предупреждающий предел и подходящий предел, требующий принятия мер. В нормальных условиях подходящим пределом, требующим принятия мер, является содержание 100 жизнеспособных аэробных микроорганизмов (2.6.12)^{23[23]} в 1 мл. Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя плотную питательную среду S. Инкубацию проводят при температуре 30-35°C в течение 5 суток. Количество образца для испытания отбирают в зависимости от предвиденного результата.

^{23[23]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.12. Microbiological Examination of Non-Sterile Products (Total Viable Aerobic Count) (Микробиологическое испытание нестерильной продукции (общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов)).

Кроме того, определяют содержание общего органического углерода (2.2.44)^{24[24]}: не более 0.5 мг/л; или альтернативно проводят испытание "Окисляющиеся вещества" таким образом: к 100 мл воды прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной P, 0.1 мл 0.02 M раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

^{24[24]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.2.44. Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use (Общий органический углерод в воде для использования в фармации).

Удельная электропроводность. Определяют удельную электропроводность автономно (off-line) или неавтономно (in-line) как описано ниже.

Прибор

Измерительная ячейка:

- электроды из подходящего материала, например, из нержавеющей стали;
- постоянная измерительной ячейки: в пределах 2% от значения, определенного для сертифицированного раствора сравнения с удельной электропроводностью менее 1500 мкСм·см⁻¹.

Кондуктометр: разделяющая способность 0/1 мкСм·см⁻¹ для наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (измерительной ячейки и кондуктометра):

- с использованием одного или более подходящих сертифицированных стандартных растворов;
- правильность: в пределах 3% от измеренной удельной электропроводности плюс $0,1 \text{ мкСмсм}^{-1}$.

Калибровка кондуктометра: с использованием прецизионных резисторов или эквивалентных устройств после отсоединения измерительной ячейки, для всех диапазонов измерения и калибрования измерительной ячейки (с правильностью в пределах 0,1% от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если неавтономная (in-line) измерительная ячейка не может быть отсоединена от системы, калибровка системы может быть проведена с использованием калиброванной измерительной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, которую калибруют, в поток воды.

Методика

Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерение с температурной компенсацией может проводиться после соответствующей валидации.

Вода выдерживает испытание на удельную электропроводность, если измеренная удельная электропроводность при зарегистрированной температуре не превышает значения, приведенного в таблице 0008.-1.

Для значений температуры, которые не указаны в таблице 0008.-1, рассчитывают предельное значение удельной электропроводности путем интерполяции между ближайшими предшествующим и следующим значениями, приведенными в таблице.

Воду очищенную агро хранят и распределяют в условиях, позволяющих предотвратить рост микроорганизмов и избежать любых других загрязнений.

Таблица 0008.-1. Предельные значения удельной электропроводности для определенных значений температуры

Таблица 0008.-1

Температура (°C)	Удельная электропроводность (мкСмсм ⁻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

Свойства

Описание: прозрачная и бесцветная жидкость.

Испытания

Нитраты: не более 0.2 ppm (0.00002%).

5 мл воды помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0.1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50°C; через 15 мин голубая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием смеси 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) *P*.

Алюминий (2.4.17)^{25[25]}: Не более 10 ppb (0.000001%), если вода предназначена для производства растворов для диализа.

^{25[25]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.17. Aluminium (Алюминий).

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

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

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

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А)^{26[26]}: не более 0.1 ppm (0.00001%).

^{26[26]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.4.8. Heavy Metals (Тяжелые металлы).

200 мл воды упаривают в стеклянной выпарной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14)^{27[27]}: менее 0.25 МЕ/мл, если вода предназначена для применения в производстве растворов для диализа без последующей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

^{27[27]} Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.14. Bacterial Endotoxins (Бактериальные эндотоксины).

Маркировка

Если необходимо, на этикетке указывают, что субстанция пригодна для использования при производстве растворов для диализа.

Вода очищенная в контейнерах

Определение

Вода очищенная ангро, расфасованная в подходящие контейнеры, которая хранится в условиях, обеспечивающих требуемую микробиологическую чистоту, и не содержит никаких добавленных веществ.

Свойства

Описание: прозрачная и бесцветная жидкость.

Испытания

Вода очищенная в контейнерах должна выдерживать испытания, предусмотренные в разделе "Вода очищенная ангро (in bulk)", а также следующие дополнительные испытания.

Кислотность или щелочность. К 10 мл воды, свежeproкипяченной и охлажденной в пробирке из боросиликатного стекла, прибавляют 0.05 мл *раствора метилового красного Р*. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет.

К 10 мл воды прибавляют 0.1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Окисляющиеся вещества. К 100 мл воды прибавляют 10 мл *кислоты серной разведенной Р* и 0.1 мл 0.02 М *раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен оставаться слабо-розовым.

Хлориды. К 10 мл воды прибавляют 1 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 0.2 мл *раствора серебра нитрата Р2*. В течение не менее 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.

Сульфаты. К 10 мл воды прибавляют 0.1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 0.1 мл *раствора бария хлорида Р1*. В течение не менее 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.

Аммоний: не более 0.2 ppm (0.00002%).

К 20 мл воды прибавляют 1 мл *раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р*. Через 5 мин просматривают раствор по вертикальной оси пробирки. Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного одновременно с испытуемым раствором прибавлением 1 мл *раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р* к смеси 4 мл *эталонного раствора аммония (1 ppm NH₄) Р* и 16 мл воды, свободной от аммиака, Р.

Кальций и магний. К 100 мл воды прибавляют 2 мл *аммония хлорида буферного раствора pH 10.0 Р*, 50 мг *протравного черного 11 индикаторной смеси Р* и 0.5 мл 0.01 М *раствора натрия эдетата*. Появляется слабо-синее окрашивание.

Сухой остаток: не более 0,001%.

100 мл воды упаривают на водяной бане и сушат при температуре 100-105°C. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

Микробиологическая чистота. Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов (2.6.12)^{28[28]} должно быть не более 10² в 1 мл. Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя агаровую среду В.

28[28] Общая статья Европейской фармакопеи 2.6.12. Microbiological Examination of Non-Sterile Products (Total Viable Aerobic Count) (Микробиологическое испытание нестерильной продукции (общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов)).

Маркировка

Если необходимо, на этикетке указывают, что субстанция пригодна для использования при производстве растворов для диализа.

Приложение. Библиография

Приложение
(справочное)

1. 01/2008:0169. - Water for Injections // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3209-3212.

(01/2008:0169. - Вода для инъекций // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3209-3212)

2. 01/2008:1927. - Water, Highly Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3212-3213.

(01/2008:1927. - Вода высокоочищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3212-3213) в части раздела "Термины и определения понятий" и приложений 2;

3. 01/2008:0008. - Water, Purified // European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 3213-3215.

(01/2008:0008. - Вода очищенная // Европейская Фармакопея. - 6^е изд. - Страсбург: Европейский департамент по качеству лекарств, 2007. - С. 3213-3215)

4. European Pharmacopoeia. 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg, France 2007. - 3308 p.

(Европейская фармакопея. 6е издание. Европейский директорат по качеству лекарств (EDQM). - Совет Европы, 67075 Страсбург, Франция 2007. - 3308 с.)

5. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. - ICH Harmonised Tripartite Guideline. - Brussels, February 6-7, 2002.

(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. - Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. - Брюссель, 6-7 февраля 2002)

6. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. - Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ [от 30 октября 2006 года N 736](#).

7. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.

(Правила, регулирующие лекарственные препараты в Европейском Союзе. - Том 4. - Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных препаратов для человека и применения в ветеринарии)

8. [ГОСТ Р 52249-2004](#). Правила производства и контроля качества лекарственных средств. - М, 2004. - 212 с.

9. CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. - London, May 2002.

(CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Руководящие указания по качеству воды для применения в фармации. - Лондон, май 2002)

10, Государственная фармакопея Российской Федерации / Изд-во "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", 2008. - 704 с.

11. EMEA/P/24143/2004 Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005

(ЕМЕА/Р/24143/2004 Процедура относительно руководств и сопутствующих документов Европейского Союза в рамках фармацевтического законодательства, 2005)

12. ФС 42-2619-97. Вода очищенная.

13. ФС 42-2620-97. Вода для инъекций.

Ключевые слова: активный фармацевтический ингредиент, вода высокоочищенная, вода для инъекций, вода очищенная, вода питьевая, вспомогательное вещество, лекарственный препарат, очистка/промывка, производство.

Электронный текст документа

подготовлен ЗАО "Кодекс" и сверен по:

официальный сайт

Росздравнадзора

www.roszdravnadzor.ru

по состоянию на 17.02.2010