



НАСТАНОВА

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ЯКІСТЬ ВОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ**

СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013

Видання офіційне

Київ

Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») та Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук; **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **О. Гризодуб**, д-р хім. наук; **Т. Тихоненко**; **К. Жемерова**, канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук

2 ВНЕСЕНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

3 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 № 398

Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency):

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. – Настанова щодо якості води для застосування у фармації. – Лондон, 21 травня 2002) стосовно розділу «Положення щодо якості води для застосування у фармації», а також монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:0169 «Water for Injections» та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 «Вода для ін'єкцій» стосовно розділу «Терміни та визначення понять» і додатка 1;

монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:1927 «Water, Highly Purified» та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 «Вода високоочищена» стосовно розділу «Терміни та визначення понять» і додатка 2;

монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:0008 «Water, Purified» та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 «Вода очищена» стосовно розділу «Терміни та визначення понять» і додатка 3.

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Зміст

	С.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	2
Позначки та скорочення	2
Правила щодо якості води для застосування у фармації	3
1. Вступ	3
2. Підстави	3
3. Сфера застосування	4
4. Вимоги Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України ^N	4
4.1. Вода питна	4
4.2. Вода для ін'єкцій	4
4.3. Вода очищена	5
4.4. Вода високоочищена	5
5. Якість води для застосування у фармації	6
5.1. Вода, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина	6
5.2. Вода, що використовується в ході виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів (за винятком води, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина)	7
5.3. Вода, що використовується для очищення/промивання обладнання, контейнерів та закупорювальних засобів	8
Додаток 1 Вода для ін'єкцій	10
Додаток 2 Вода високоочищена	18
Додаток 3 Вода очищена	24
Національний додаток Бібліографія	30

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) 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. «Настанова щодо якості води для застосування у фармації», Лондон, 21 травня 2002) [1]. Крім того, ця настанова містить три додатки, що відповідають монографіям Державної Фармакопеї України 1.4 «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена» та «Вода очищена» [2, 3, 4], гармонізованим з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї («Water for Injections», «Water, Highly Purified» та «Water, Purified») [5, 6, 7].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

Вода є продукцією, що найбільш широко використовується в фармації з різною метою: як допоміжна речовина в складі лікарських засобів і як розчинник для підготовки препаратів до застосування, як розчинник при синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і виробництві лікарських засобів, як очищувальний засіб для промивки й очищення обладнання, первинних пакувальних матеріалів тощо. Вимоги до якості води залежать від її призначення і встановлені у фармакопейних монографіях [2-7]. Якість води, що використовується для різних цілей, необхідно обґрунтувати в реєстраційному досьє на лікарський засіб [1, 8]. Виробництво та контроль якості води, що використовують при виробництві лікарських засобів, входять до сфери дії належної виробничої практики (GMP) [9, 10]. Слід також зазначити, що сфера застосування води залежить не тільки від її якості, але й від способу виготовлення.

На прикладі води можна простежити взаємний зв'язок між вимогами Європейської Фармакопеї [5, 6, 7], нормативним документом «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») (далі – Настанова з GMP ЄС) [9] та вимогами до реєстраційних документів, що відображені в настанові CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» [1].

В Україні введено в дію Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [10], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [9]. В Державну Фармакопею України 1.4 введено три монографії «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена» та «Вода очищена» [2, 3, 4], що гармонізовані з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї: «Water for Injections», «Water, Highly Purified» та «Water, Purified» [5, 6, 7]. Таким чином, з урахуванням вищевикладеного актуальною проблемою є введення в Україні настанови, гармонізованої з настановою CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. [1].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [11], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [12];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [11] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [13]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у розділі «Правила щодо якості води для застосування у фармації» цієї настанови нумерацію структурних елементів і правил документа CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» [1]. «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– для зручності користування додатково до цієї настанови введені три додатки, що відповідають монографіям Державної Фармакопеї України 1.4 «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена» та «Вода очищена» [2, 3, 4], гармонізованим з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї («Water for Injections», «Water, Highly Purified» та «Water, Purified») [5, 6, 7];

– у розділі «Терміни та визначення понять» наведені визначення застосованих термінів «вода для ін'єкцій», «вода для ін'єкцій стерильна», «вода високоочищена», «вода очищена» та «вода очищена в контейнерах» [2, 3, 4]. До терміну «вода для ін'єкцій» додатково зроблено примітку, де зазначено, що «розрізняють воду для ін'єкцій «in bulk» або воду для ін'єкцій нерозфасовану (*water for injections in bulk*) і воду для ін'єкцій стерильну (*sterilised water for injections*) [2, 5]». До терміну «вода очищена» додатково зроблено примітку, де зазначено, що «розрізняють воду очищену «in bulk» або воду очищену нерозфасовану (*purified water in bulk*) і воду очищену в контейнерах (*purified water in containers*) [4, 7]». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено за абеткою; вони супроводжуються посиланнями на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено в національному додатку «Бібліографія»;

– посилання на нормативні документи, надані в цій настанові, наведені в розділі «Нормативні посилання» та/або у національному додатку «Бібліографія»;

– де це доцільно, замість «Європейська Фармакопея» вказано «Європейська Фармакопея та Державна Фармакопея України^N», оскільки Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю;

– замість скорочень Ph Eur (European Pharmacopoeia), WFI (Water for Injections) і RO (reverse osmosis), наведених в тексті документа CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev., зазначено «Європейська Фармакопея», «вода для ін'єкцій» і «зворотний осмос» відповідно;

– у підрозділі 5 настанови замість слів «у фармацевтичному досьє» («in the pharmaceutical dossier») зазначено «у фармацевтичній частині реєстраційного досьє»;

– в таблиці 1 замість прикметника «офтальмологічні» («ophthalmic»), що стосується застосування стерильних лікарських засобів, зазначено «очні» («eye»), оскільки це відповідає Переліку назв лікарських форм, затверджених наказом МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500 та загальній статті Державної Фармакопеї 1.2 «Очні лікарські засоби» [14];

– в цій настанові додатково курсивом виділено назви речовин, що стандартизовані в монографіях Державної Фармакопеї України [2, 3, 4].

Ця настанова має наступні технічні відхилення:

– у першому абзаці розділу 3 «Сфера застосування» виключено згадку про лікарські препарати для застосування у ветеринарії, оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини. У виносці в кінці сторінки зазначено, що нормативний документ CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» [1] стосується лікарських засобів як для людини, так і для застосування у ветеринарії. В зв'язку з вищезазначеним у другому абзаці розділу 3 «Сфера застосування» вилучено частину речення: «... або коли це здійснює споживач у випадку препаратів для використання у ветеринарії (наприклад, розчинів для овець)»;

– стосовно води очищеної для засобів для наскірного застосування видалено виноску до таблиці 2: «** Для деяких препаратів, таких як ветеринарні препарати для промивання сосків, може бути прийнятним використання питної води в тих випадках, коли це обґрунтовано та дозволено з урахуванням мінливості її хімічного складу та мікробіологічної якості», оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини;

– стосовно води очищеної для гранулювання видалено виноску до таблиці 4: «* Для деяких препаратів для застосування у ветеринарії в формі преміксів, наприклад, гранульованих концентратів, допускається використання води питної в тих випадках, коли це обґрунтовано та дозволено з урахуванням мінливості її хімічного складу та мікробіологічної якості», оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини.

Ця настанова придатна для застосування при розробці, реєстрації та виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів для людини, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність вимогам GMP.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» [1], а також у відповідні монографії Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України стосовно якості води різної кваліфікації [2-7].

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Якість води для застосування у фармації

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Качество воды для применения в фармации

MEDICINAL PRODUCTS
Quality of Water for Pharmaceutical Use

Чинна від 2013-05-18

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо якості води для застосування у фармації.

Ця настанова поширюється на активні фармацевтичні інгредієнти та лікарські засоби для людини, що реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або що імпортують до України.

Ця настанова не поширюється на лікарські засоби, що виготовляють екстемпорально, та на підготовку лікарських засобів до застосування.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі – організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, подачею заявок на реєстрацію та/або виробництвом активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів для людини, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експертним та регуляторним органам у питаннях фармацевтичної оцінки реєстраційного досьє при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, при проведенні аудиту та інспектуванні на відповідність GMP.

Ця настанова придатна для застосування при розробці, реєстрації та виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів для людини, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

В цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:
Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 4. 2011 р.
Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

European Pharmacopoeia. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [2, 3, 4] (див. національний додаток «Бібліографія»^N).

Вода високоочищена (*water, highly purified; aqua valde purificata*, [3])

Вода високоочищена призначена для приготування лікарських засобів, коли потрібна вода підвищеної біологічної якості, крім тих випадків, у яких необхідне використання тільки води для ін'єкцій.

Вода для ін'єкцій (*water for injections; aqua ad iniectabile*, [2])

Вода, яка використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk») або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Примітка. Розрізняють воду для ін'єкцій «in bulk» або воду для ін'єкцій нерозфасовану (*water for injections in bulk*) і воду для ін'єкцій стерильну (*sterilised water for injections*) [2, 5].

Вода для ін'єкцій стерильна (*sterilised water for injections*, [2])

Вода для ін'єкцій «in bulk», розфасована у підходжі контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин.

Вода очищена (*water, purified; aqua purificata*, [4])

Вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Примітка. Розрізняють воду очищену «in bulk» або воду очищену нерозфасовану (*purified water in bulk*) і воду очищену в контейнерах (*purified water in containers*) [4, 7].

Вода очищена в контейнерах (*purified water in containers*, [3])

Вода очищена «in bulk», розфасована у підходжі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	—	активний фармацевтичний інгредієнт
ЄС	—	Європейський Союз
ЕО	—	Ендотоксинова одиниця
МО	—	Міжнародна одиниця
СІР	—	Clean in Place (очищення на місці)

CPMP	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських засобів для людини)
CVMP	—	Committee for Veterinary Medicinal Products (Комітет з лікарських засобів для застосування у ветеринарії)
EMA	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
GMP	—	good manufacturing practice (належна виробнича практика)
QWP	—	Quality Working Party (робоча група з якості)

ПРАВИЛА ЩОДО ЯКОСТІ ВОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

1. ВСТУП

Вода є одним з основних продуктів, що використовуються фармацевтичною промисловістю. Вона може бути присутньою як допоміжна речовина, або використовуватися для підготовки препаратів до застосування, в процесі синтезу, у ході виробництва готової продукції або як очищувальний засіб для промивання ємностей (резервуарів), обладнання, первинних пакувальних матеріалів тощо.

Залежно від цілей використання у фармації потрібна вода різних рівнів якості. Контроль якості води, зокрема її мікробіологічної чистоти, є важливим аспектом, і фармацевтична промисловість виділяє значні ресурси для розробки та технічного обслуговування систем очистки води.

2. ПІДСТАВИ

Європейська Фармакопея та Державна Фармакопея України^N містять норми стосовно різних категорій води для застосування у фармації, у тому числі щодо *води для ін'єкцій* та *води очищеної*. Використання зворотного осмосу для підготовки *води для ін'єкцій* є предметом безперестанної дискусії у рамках Європейської фармакопейної комісії протягом багатьох років. У 1999 році у відповідь на вимоги національних делегацій стосовно дозволу на використання зворотного осмосу для одержання *води для ін'єкцій*, був організований спеціальний міжнародний симпозіум щодо обговорення даного питання. На цьому засіданні було прийнято рішення про те, що оскільки на даний час немає достатньої кількості даних на користь застосування зворотного осмосу для виробництва *води для ін'єкцій*, а також виходячи з міркувань щодо безпеки, *вода для ін'єкцій* може бути виготовлена тільки методом дистиляції, як це передбачено в Європейській Фармакопеї.

На цьому засіданні було прийнято рішення про доцільність розробки настанови для промисловості стосовно використання різних категорій води для застосування у фармації, оскільки у монографіях Європейської Фармакопеї не враховані деякі аспекти того, у яких випадках можуть бути використані конкретні категорії води. Крім того, як результат цієї діяльності

була затверджена нова монографія Європейської Фармакопеї «Water, Highly Purified», що включена до Європейської Фармакопеї з 1 січня 2002 р.

Робоча група з якості СРМР/СVМР та робоча група інспекторів нещодавно переглянули питання щодо застосування води, одержаної за допомогою зворотного осмосу, для виготовлення *води для ін'єкцій*. На підставі наявних даних вони дійшли висновку, що при виробництві води методом зворотного осмосу та за допомогою пов'язаних з ним технологій відсутня притаманна методу дистиляції стійкість та зберігаються побоювання щодо потенційних ризиків, обумовлених, наприклад, забрудненням мембрани (хімічним або біологічним), порушенням цілісності мембрани та відсутністю результативної валідації. Таким чином, сучасна точка зору полягає у тому, що *вода високоочищена* непридатна для одержання *води для ін'єкцій*.

3. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Мета цього документа – надати настанову для промисловості щодо застосування у фармації різних категорій води при виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів, а також лікарських засобів для людини¹.

Ця настанова не поширюється на такі випадки, коли, наприклад, лікарські засоби виготовляють екстемпорально, або коли фармацевт перед застосуванням розчиняє/розбавляє водою препарати (наприклад, суміші антибіотиків для перорального застосування).

4. ВИМОГИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ ТА ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ^N

У Європейській Фармакопеї та Державній Фармакопеї України^N містяться вимоги до таких категорій води:

- *Вода для ін'єкцій (Water for Injections)*
- *Вода очищена (Purified Water)*
- *Вода високоочищена (Highly Purified Water)*

4.1. Вода питна не описана у монографії фармакопеї, але вона має відповідати вимогам щодо якості води, затвердженим компетентним уповноваженим органом. Для підтвердження якості води на виробничій дільниці слід проводити випробування. Вода питна може бути використана у процесах хімічного синтезу та на ранніх стадіях очищення обладнання фармацевтичних виробництв, якщо відсутні особливі технічні вимоги або вимоги щодо застосування води більш високих категорій якості. Вода питна є прийнятним джерелом вихідної води для одержання води фармакопейної якості.

4.2. Вода для ін'єкцій – це вода для виготовлення ліків для парентерального введення, якщо вода застосовується як носій (*вода для*

¹ Нормативний документ СРМР/QWP/158/01 rev. – ЕМЕА/СVМР/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» [1] стосується лікарських препаратів як для людини, так і для застосування у ветеринарії.

ін'єкцій «in bulk») та для розчинення або розведення субстанцій чи препаратів для парентерального введення перед застосуванням (*вода для ін'єкцій стерильна*).

Виробництво

Щодо контролю хімічної чистоти *води для ін'єкцій* виникає декілька основних проблем. Критичне питання полягає у забезпеченні стабільної мікробіологічної якості стосовно видалення бактерій та бактеріальних ендотоксинів. Дистиляція має тривалу передісторію надійних експлуатаційних характеристик та може бути валідована як окрема операція, тому вона на даний час залишається єдиним офіційним методом одержання *води для ін'єкцій*.

Воду для ін'єкцій «in bulk» отримують з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною, або з води очищеної шляхом дистиляції у апараті, деталі якого (ті, що контактують з водою) виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підходячого металу, та який оснащений ефективним пристроєм для запобігання захвату крапель. Особливо важливим є коректне технічне обслуговування апарату. Під час виробництва та зберігання мають бути вжиті належні заходи стосовно гарантії того, що адекватно контролюють та піддають моніторингу загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів.

Вода для ін'єкцій має витримувати випробування для *води очищеної*, а також відповідати додатковим вимогам щодо бактеріальних ендотоксинів (не більше 0,25 МО у 1 мл), питомої електропровідності та вмісту загального органічного вуглецю.

4.3. Вода очищена – це вода для виготовлення лікарських препаратів, при виробництві яких до води не висувають вимоги щодо стерильності та/або апірогенності. *Вода очищена*, що задовільно пройшла випробування на ендотоксини, може бути використана при виробництві розчинів для діалізу.

Виробництво

Воду очищену отримують шляхом дистиляції, іонного обміну або іншим підходящим способом з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною.

4.4. Вода високоочищена призначена для виготовлення препаратів, якщо необхідна вода найвищої біологічної якості, крім тих випадків, коли необхідне використання тільки *води для ін'єкцій*.

Виробництво

Воду високоочищену отримують з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною. Сучасні методи виробництва включають, наприклад, подвійний зворотний осмос у поєднанні з іншою підходящою технологією, такою як ультрафільтрація та деіонізація. *Вода високоочищена* має відповідати тим самим стандартам якості, що й *вода для ін'єкцій*, але методи її виробництва

вважають менш надійними, ніж метод дистиляції, тому її вважають непридатною для використання в якості *води для ін'єкцій*.

5. ЯКІСТЬ ВОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Валідація та кваліфікація систем очищення, зберігання та розподілу води становлять фундаментальну частину GMP та невід'ємну частину інспектування на відповідність правилам GMP.

Категорію води, що використовують на різних стадіях виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів, необхідно обговорити у фармацевтичній частині реєстраційного досьє. При виборі категорії застосовуваної води слід брати до уваги природу та призначення готової продукції та стадію, на якій використовується вода.

В наведених далі таблицях надані деякі загальні приклади як керівні вказівки:

5.1. Вода, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина

Вода – допоміжна речовина, що найбільш часто використовується у складі лікарських препаратів; мінімальний рівень якості обраної води залежить від призначення препарату. У таблиці 1 узагальнено основні категорії стерильних препаратів. *Вода для ін'єкцій* потрібна для виготовлення тих препаратів, що призначені для парентерального введення; до таких препаратів належать розчини для гемофільтрації та гемодіафільтрації, а також для перитонеального діалізу.

У фармацевтичній промисловості для зручності часто використовується *вода для ін'єкцій* для приготування офтальмологічних, стерильних назальних/вушних препаратів та препаратів для нашкірного застосування. У таких випадках корисною альтернативою є *вода високоочищена* при наявності додаткової переваги – задоволення потреб промисловості у великих обсягах.

Таблиця 1 – Стерильні лікарські засоби

Стерильні лікарські засоби	Мінімальна прийнятна якість води
Парентеральні	Вода для ін'єкцій
Очні	Вода очищена
Розчини для гемофільтрації та розчини для гемодіафільтрації	Вода для ін'єкцій
Розчини для перитонеального діалізу	Вода для ін'єкцій
Розчини для зрошення	Вода для ін'єкцій
Назальні/вушні препарати	Вода очищена
Нашкірні препарати	Вода очищена

В таблиці 2 узагальнено основні категорії нестерильних лікарських форм. За винятком деяких препаратів для розпилення (*nebuliser preparation*), прийнятною категорією води для усіх нестерильних засобів є *вода очищена*.

Таблиця 2 – Нестерильні лікарські засоби

Нестерильні лікарські засоби	Мінімальна прийнятна якість води
Препарати для орального застосування	Вода очищена
Розчини для розпилення	Вода очищена*
Нашкірні препарати	Вода очищена
Назальні/вушні препарати	Вода очищена
Ректальні/вагінальні препарати	Вода очищена
* При деяких захворюваннях, наприклад кістозному фіброзі, до лікарських препаратів, що вводять шляхом розпилення, висувають вимоги стерильності та відсутності пірогенів. В таких випадках необхідно застосовувати <i>воду для ін'єкцій</i> або <i>стерилізовану воду високоочищену</i> .	

5.2. Вода, що використовується в ході виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів (за винятком води, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина)

Прийнятна категорія води буде, значною мірою, залежати від стадії, на якій вона має бути використана у процесі виробництва, подальших технологічних операцій, а також від природи готової продукції. У таблицях 3 та 4 узагальнена прийнятна якість води для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів, а також стерильних та нестерильних лікарських засобів.

Таблиця 3 – Вода, що використовується для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)

Тип виробництва	Вимоги до продукції	Мінімальна прийнятна якість води
1	2	3
Синтез усієї проміжної продукції для АФІ до заключних стадій виділення та очищення	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*
Середовища для ферментації	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*
Екстракція з рослин	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна**
Заключне виділення та очищення	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*

Продовження таблиці 3

1	2	3
Заключне виділення та очищення	АФІ не є стерильним, але призначений для використання у складі стерильного засобу, що не є парентеральним препаратом	Вода очищена
Заключне виділення та очищення	АФІ є стерильним, але не призначений для парентерального введення	Вода очищена
Заключне виділення та очищення	АФІ не є стерильним, але призначений для використання у складі стерильного парентерального препарату	Вода очищена з межею вмісту ендотоксинів 0,25 ЕО/мл; контроль специфічних мікроорганізмів
Заключне виділення та очищення	АФІ є стерильним та апірогенним	Вода для ін'єкцій
<p>* Слід використовувати воду очищену, якщо висуваються технічні вимоги стосовно більшої хімічної чистоти.</p> <p>** Заявник має довести, що можливі зміни в якості води, зокрема, стосовно мінерального складу, не впливатимуть на склад екстракту.</p>		

Таблиця 4 – Вода, використовувана у процесі виробництва, але відсутня в остаточній рецептурі

Виробництво	Мінімальна прийнятна якість води
Гранулювання	Вода очищена
Нанесення покриття на таблетки	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед нестерильною ліофілізацією	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед стерильною ліофілізацією	Вода для ін'єкцій

5.3 Вода, що використовується для очищення/промивання обладнання, контейнерів та закупорювальних засобів

Як правило, при заключному промиванні обладнання, контейнерів / закупорювальних засобів слід використовувати воду такої самої якості, як якість води, застосовуваної на заключній стадії виробництва АФІ або використововуваної у складі лікарського препарату в якості допоміжної речовини.

Таблиця 5 – Вода, що використовується для очищення/промивання

Очищення/промивання обладнання, контейнерів, закупорювальних засобів	Тип продукції	Мінімальна прийнятна якість води
Початкове промивання	Проміжна продукція та АФІ	Вода питна
Заключне промивання	АФІ	Використовується вода такої самої якості як при виробництві АФІ
Початкове промивання обладнання (включаючи СІР*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода питна
Заклучне промивання обладнання (включаючи СІР*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода очищена або вода такої самої якості як використовується при виробництві лікарського засобу, або вода більш високої якості ніж вода очищена
Початкове промивання** обладнання (включаючи СІР*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція	Вода очищена
Заклучне промивання*** обладнання (включаючи СІР*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція, не призначена для парентерального введення	Вода очищена або вода такої самої якості як використовується при виробництві лікарського засобу, або вода більш високої якості ніж вода очищена
Заклучне промивання*** обладнання (включаючи СІР*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильні парентеральні засоби	Вода для ін'єкцій****

* СІР – Clean in Place (очищення на місці).

** Для деяких контейнерів, наприклад, пластикових контейнерів для очних крапель, не потрібне початкове промивання; дійсно, це може привести до негативного результату, оскільки внаслідок промивання може збільшитися кількість механічних включень. В деяких випадках, наприклад, при процесах «видування-дозування-герметизації», промивання проводити не можна.

*** Якщо обладнання після промивання сушать 70 % спиртом, спирт слід розводити водою тієї самої якості, що й якість води, використовуваної для заключного промивання.

**** Якщо застосовують подальшу стадію видалення пірогенів, припустиме використання *води високоочищеної* за умови відповідного обґрунтування та наявності даних з валідації.

Додаток 1
(обов'язковий)

ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
Aqua ad iniectabile

WATER FOR INJECTIONS

H₂O

М.м. 18.02

Вода для ін'єкцій – вода, яка використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk») або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Вода для ін'єкцій «in bulk»

ВИРОБНИЦТВО

Воду для ін'єкцій «in bulk» одержують із води питної або із води очищеної шляхом дистиляції на обладнанні, частини якого, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підходячого металу. Обладнання має бути забезпечене ефективним пристроєм для запобігання захоплення крапель. Необхідне належне утримування і технічне обслуговування обладнання. Першу порцію води, одержану на початку роботи, відкидають, потім дистилят збирають.

Для того, щоб гарантувати належну якість води, застосовують валідовані процедури та моніторинг у процесі виробництва питомої електропровідності та регулярний мікробний контроль.

Для води для ін'єкцій «in bulk» при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підходящу межу, що попереджає, і підходящу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підходящою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 КУО/100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар, не менше 200 мл води для ін'єкцій «in bulk» та інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом не менше 5 діб. При виробництві води для ін'єкцій «in bulk» в асептичних умовах може виникнути необхідність встановити більш жорсткі межі, що попереджають.

R2A агар

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	до 1000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2 . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- *Приготування тест-штамів.* Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в Таблиці 0169.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в Таблиці 0169.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або фосфатний буферний розчин рН 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год або протягом 24 год при зберіганні при температурі (2-8) °С. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин *Bacillus subtilis*, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підхожий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2-8) °С протягом валідованого періоду часу.
- *Ростові властивості.* Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокують чашки із R2A агаром окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в Таблиці 0169.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в Таблиці 0169.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій і дозволений до використання серії середовища.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

Мікроорганізм	Приготування тест-штаму	Ростові властивості
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30-35) °C (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °C ≤ 3 діб
<i>Bacillus subtilis</i> наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30-35) °C (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °C ≤ 3 діб

Загальний органічний вуглець (2.2.44). Не більше 0.5 мг/л.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підходячого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питоною електропровідністю менше $1500 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою сталюю; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність – не менше $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питоючої електропровідності плюс $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення.

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням приладів для вимірювання електропровідності із каліброваною вимірювальною коміркою, що поміщають поряд із коміркою, яку калібрують, у струмінь води.

Температура вимірювання: припустиме відхилення $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

МЕТОДИКА

Етап 1

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.
2. Використовуючи дані, наведені в Таблиці 0169.-2, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення вимірної температури. Відповідне значення питомої електропровідності є граничним для даної температури.
3. Якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 0169.-2, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності перевищує наведене в Таблиці 0169.-2, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 0169.-2

Етап 1 – Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)

Температура (°C)	Питома електропровідність (мкСм·см ⁻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

Етап 2

4. Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підходящий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25 ± 1) °C і, підтримуючи цю температуру, починають ретельно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря,

не перевищуватимуть $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.

5. Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує $2.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$. Якщо значення питомої електропровідності більше $2.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$, продовжують випробування (етап 3).

Етап 3

4. Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка $(25\pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$. У випробовуваний зразок додають свіжоприготований насичений розчин *калію хлориду Р* (0.3 мл в 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють рН (2.2.3) із точністю 0.1.
5. Використовуючи Таблицю 0169.-3, із значення рН, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного рН, субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення рН виходить за межі 5.0-7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 0169.-3.

Етап 3 – Значення питомої електропровідності для певних значень рН (для зразків урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)

рН	Питома електропровідність ($\text{мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$)
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

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду P*, 0.1 мл *розчину дифеніламіну P* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, P*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, P* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO₃) P*.

Алюміній (2.4.17). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 100 мл *води дистильованої P*.

Розчин порівняння. Змішують 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 98 мл *води дистильованої P*.

Холостий розчин. Змішують 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 100 мл *води дистильованої P*.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Менше 0.25 МО/мл.

Вода для ін'єкцій стерильна

Вода для ін'єкцій стерильна – вода для ін'єкцій «in bulk», розфасована у підходящі контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин.

Вода для ін'єкцій стерильна має бути прозорою та безбарвною.

Кожний контейнер має містити достатню кількість води для ін'єкцій, щоб забезпечити можливість витягання номінального об'єму.

ВИПРОБУВАННЯ

Кислотність або лужність. До 20 мл субстанції додають 0.05 мл *розчину фенолового червоного P*; якщо розчин забарвлюється у жовтий колір, забарвлення розчину має перейти у червоне при додаванні не більше 0.1 мл *0.01 M розчину натрію гідроксиду*. Якщо розчин забарвлюється у червоний колір, забарвлення розчину має перейти в жовте при додаванні не більше 0.15 мл *0.01 M розчину кислоти хлористоводневої*.

Питома електропровідність. Не більше 25 мкСм·см⁻¹ для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше; не більше 5 мкСм·см⁻¹ для

контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

Вимірювання та калібрування проводять, як зазначено для води для ін'єкцій «in bulk», підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25±1) °С.

Речовини, що окиснюються. Для контейнерів із номінальним об'ємом менше 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, доводять до кипіння, додають 0.4 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Для контейнерів із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, доводять до кипіння, додають 0.2 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Хлориди (2.4.4). Не більше 0.00005 % (0.5 ppm) для субстанцій в контейнерах із номінальним об'ємом 100 мл або менше.

15 мл субстанції мають витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням суміші 1.5 мл *еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р* і 13.5 мл *води Р*. Опалесценцію одержаних розчинів порівнюють за вертикальною віссю пробірок.

Для субстанцій в контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл проводять таке випробування: до 10 мл субстанції додають 1 мл *кислоти азотної розведеної Р* і 0.2 мл *розчину срібла нітрату Р2*; протягом не менше 15 хв не має бути видимих змін розчину.

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р*, 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO₃) Р*.

Сульфати. До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і 0.1 мл *розчину барію хлориду Р1*; протягом не менше 1 год не має бути видимих змін розчину.

Алюміній (2.4.17). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

Розчин порівняння. Змішують 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 98 мл *води дистильованої Р*.

Холостий розчин. Змішують 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

Амонію солі. Для контейнерів із номінальним об'ємом менше 50 мл: не більше 0.00006 % (0.6 ppm); для контейнерів із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

Контейнери із номінальним об'ємом менше 50 мл: до 20 мл субстанції додають 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р; через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р до суміші 4 мл еталонного розчину амонію (3 ppm NH₄) Р і 16 мл води, вільної від аміаку, Р. Контейнери із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: до 20 мл субстанції додають 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р; через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р до суміші 4 мл еталонного розчину амонію (1 ppm NH₄) Р і 16 мл води, вільної від аміаку, Р.

Кальцій і магній. До 100 мл субстанції додають 2 мл аміачного буферного розчину рН 10.0 Р, 50 мг протравного чорного ІІ індикаторної суміші Р і 0.5 мл 0.01 М розчину натрію едетату; з'являється чисте синє забарвлення.

Сухий залишок. 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку має бути: не більше 4 мг (0.004 %) для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше, не більше 3 мг (0.003 %) для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

Механічні включення: невидимі частки (2.9.19). Субстанція має витримувати випробування А або В на механічні включення: невидимі частки.

Стерильність (2.6.1). Субстанція має витримувати випробування на стерильність.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Менше 0.25 МО/мл.

Додаток 2
(обов'язковий)

ВОДА ВИСОКООЧИЩЕНА
Aqua valde purificata

WATER, HIGHLY PURIFIED

H₂O

М.м. 18.02

Вода високоочищена призначена для приготування лікарських засобів, коли потрібна вода підвищеної біологічної якості, крім тих випадків, в яких необхідне використання тільки *води для ін'єкцій*.

ВИРОБНИЦТВО

Воду високоочищену одержують із води питної. У цей час у виробництві використовують метод подвійного зворотного осмосу спільно з іншими підходящими методами, наприклад, ультрафільтрацією і деіонізацією. Необхідне належне утримування та технічне обслуговування системи очищення води.

Для того, щоб гарантувати належну якість води, застосовують валідовані методики та моніторинг у процесі виробництва питомої електропровідності та регулярний мікробний контроль.

Для води високоочищеної при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 КУО/100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар, не менше 200 мл води високоочищеної. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом не менше 5 діб.

R2A агар

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г

Вода очищена

до 1000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2 . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- *Приготування тест-штамів.* Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в Таблиці 1927.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в Таблиці 1927.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або фосфатний буферний розчин рН 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год або протягом 24 год при зберіганні при температурі (2-8) °С. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин *Bacillus subtilis*, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підходящий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2-8) °С протягом валідованого періоду часу.
- *Ростові властивості.* Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокулюють чашки із *R2A агаром* окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в Таблиці 1927.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в Таблиці 1927.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій та дозволеній до використання серії середовища.

Таблиця 1927.-1

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

Мікроорганізм	Приготування тест-штаму	Ростові властивості
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульйон (30-35) °С (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °С ≤ 3 діб
<i>Bacillus subtilis</i> наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульйон (30-35) °С (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °С ≤ 3 діб

Загальний органічний вуглець (2.2.44). Не більше 0.5 мг/л.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підходящого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питоною електропровідністю менше $1500 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою сталюю вимірювальної комірки; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність – не менше $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підходящих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питої електропровідності плюс $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення.

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням приладів для вимірювання електропровідності із каліброваною вимірювальною коміркою, що поміщають поряд із коміркою, яку калібрують, у струмінь води.

Температура вимірювання: припустиме відхилення $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

МЕТОДИКА

Етап 1

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.
2. Використовуючи дані, наведені в Таблиці 1927.-2, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення вимірюваної температури. Відповідне значення питої електропровідності є граничним для даної температури.
3. Якщо вимірювана питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 1927.-2, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питої

електропровідності перевищує наведене в Таблиці 1927.-2, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 1927.-2.

Етап 1 – Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)

Температура (°C)	Питома електропровідність (мкСм·см ⁻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

Етап 2

- Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підходящий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25 ± 1) °C і, підтримуючи цю температуру, починають ретельно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря, не перевищуватимуть $0.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.
- Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує $2.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$. Якщо значення питомої електропровідності більше $2.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, продовжують випробування (етап 3).

Етап 3

- Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25 ± 1) °C. У випробовуваний зразок додають

свіжоприготований насичений розчин *калію хлориду Р* (0.3 мл в 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють рН (2.2.3) із точністю 0.1.

7. Використовуючи Таблицю 1927.-3, із значення рН, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного рН, субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення рН виходить за межі 5.0-7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 1927.-3

Етап 3 – Граничні значення питомої електропровідності для певних значень рН (для зразків, урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)

рН	Питома електропровідність (мкСм·см ⁻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

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р*, 0.1 мл розчину *дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином

із використанням суміші 4.5 мл води, вільної від нітратів, Р і 0.5 мл еталонного розчину нітрату (2 ррт NO_3) Р.

Алюміній (2.4.17). Не більше 0.000001 % (10 ррб), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

Розчин порівняння. Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ррт Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

Холостий розчин. Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Менше 0.25 МО/мл.

МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

Додаток 3
(обов'язковий)

ВОДА ОЧИЩЕНА
Aqua purificata

WATER, PURIFIED

H₂O

М.м. 18.02

Вода очищена – це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Вода очищена «in bulk»

ВИРОБНИЦТВО

Воду очищену «in bulk» одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном, зворотним осмосом або будь-яким іншим підходящим способом.

Для води очищеної «in bulk» при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 100 КУО/мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом не менше 5 діб. Розмір зразка має вибиратися відповідно до очікуваного результату.

R2A агар

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	до 1000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2 . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- *Приготування тест-штамів.* Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в Таблиці 0008.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в Таблиці 0008.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або фосфатний буферний розчин рН 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год або протягом 24 год при зберіганні при температурі (2-8) °С. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин *Bacillus subtilis*, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підходящий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2-8) °С протягом валідованого періоду часу.
- *Ростові властивості.* Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокулюють чашки із R2A агаром окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в Таблиці 0008.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в Таблиці 0008.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій та дозволений до використання серії середовища.

Таблиця 0008.-1.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

Мікроорганізм	Приготування тест-штаму	Ростові властивості
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30-35) °С (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °С ≤ 3 діб
<i>Bacillus subtilis</i> наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30-35) °С (18-24) год	R2A агар ≤ 100 КУО (30-35) °С ≤ 3 діб

Вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються. Визначають вміст загального органічного вуглецю (2.2.44): не більше 0.5 мг/л; або проводять випробування «Речовини, що окиснюються» таким чином: до 100 мл субстанції додають 10 мл кислоти сірчаної розведеної Р, 0.1 мл 0.02 М розчину калію перманганату і кип'яють протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підходящого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питоною електропровідністю менше $1500 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою сталю вимірювальної комірки; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність – не менше $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питокої електропровідності плюс $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення.

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням каліброваних приладів для вимірювання електропровідності із вимірювальною коміркою, яку поміщають поряд із коміркою, що калібрують, у струмінь води.

Температура вимірювання: припустиме відхилення $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

МЕТОДИКА

Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 0008.-2.

Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури

Температура (°C)	Питома електропровідність (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 значень температури, що не зазначені в Таблиці 0008.-2, розраховують граничне значення питомої електропровідності шляхом інтерполяції між найближчими попереднім і наступним значеннями, наведеними в таблиці.

Важкі метали. Якщо вода очищена «in bulk» витримує вимоги із питомої електропровідності для води для ін'єкцій «in bulk», випробування на важкі метали, як описано нижче, не проводять.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду P*, 0.1 мл розчину *дифеніламіну P* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, P*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °C; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, P* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO₃) P*.

Алюміній (2.4.17). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 100 мл *води дистильованої P*.

Розчин порівняння. Змішують 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 98 мл *води дистильованої P*.

Холостий розчин. Змішують 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

Важкі метали (2.4.8, метод А). Не більше 0.00001 % (0.1 ppm).

До 200 мл субстанції додають 0.15 мл *0.1 М розчину кислоти азотної* та випарюють у скляній випарювальній чашці на водяній бані до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*, до якого додають 0.075 мл *0.1 М розчину кислоти азотної*. Холостий розчин готують, використовуючи 0.075 мл *0.1 М розчину кислоти азотної*.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Менше 0.25 МО/мл, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

МАРКУВАННЯ

Де застосовно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

Вода очищена в контейнерах

Вода очищена в контейнерах – це вода очищена «in bulk», розфасована у підхожі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Вода очищена в контейнерах має витримувати вимоги розділу «Випробування» для води очищеної «in bulk», а також випробування, наведені нижче.

Кислотність або лужність. До 10 мл субстанції, свіжопрокип'яченої та охолодженої у пробірці з боросилікатного скла, додають 0.05 мл *розчину метилового червоного Р*; одержаний розчин не має забарвлюватися у червоний колір.

До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього Р1*; розчин не має забарвлюватися у синій колір.

Речовини, що окиснюються. До 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, 0.1 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Хлориди. До 10 мл субстанції додають 1 мл *кислоти азотної розведеної Р* і 0.2 мл *розчину срібла нітрату Р2*; протягом не менше 15 хв не має бути видимих змін розчину.

Сульфати. До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і 0.1 мл *розчину барію хлориду Р1*; протягом не менше 1 год не має бути видимих змін розчину.

Амонію солі. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). До 20 мл субстанції додають 1 мл *розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р*; через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл *розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р* до суміші 4 мл *еталонного розчину амонію (1 ppm NH₄) Р* і 16 мл *води, вільної від аміаку, Р*.

Кальцій і магній. До 100 мл субстанції додають 2 мл *аміачного буферного розчину рН 10.0 Р*, 50 мг *протравного чорного ІІ індикаторної суміші Р* і 0.5 мл *0.01 М розчину натрію едетату*; з'являється чисте синє забарвлення.

Сухий залишок. Не більше 0.001 %. 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг.

Мікробіологічна чистота. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше 10² КУО в 1 мл. Визначення проводять, використовуючи соєво-казеїновий агар.

МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. – Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. – London, May 2002.
2. Вода для ін'єкцій // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 385-388.
3. Вода високоочищена // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 382-384.
4. Вода очищена // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 389-391.
5. 01/2009:0169. – Water for Injections // European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. – P. 3219-3222.
6. 01/2009:1927. – Water, Highly Purified // European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. – P. 3222-3224.
7. 01/2009:0008. – Water, Purified // European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. – P. 3224-3226.
8. CPMP/ICH/2887/99 – Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003.
9. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2011.
11. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
13. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003.

14. Очні лікарські засоби // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 322-326.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, виробництво, вода високоочищена, вода для ін'єкцій, вода для ін'єкцій стерильна, вода очищена, вода питна, допоміжна речовина, лікарський препарат, очищення/промивання.