ГОУ ВПО «Орловский государственный университет»

Медицинский институт

**Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фармации**

**Зав. кафедрой Лебедев А.В.**

**Курсовая работа**

**Получение воды очищенной и воды для инъекций в промышленных условиях**

Подготовил: Фатеева Д.В.

студентка V курса 10 группы

Поверил: доцент, д.ф.н.

Швец Г.И.

Орел-2010

**Содержание**

Введение

1. Нормативные документы, регламентирующие производство и контроль качества воды. Термины и определения

2. Типы воды

3. Загрязнение питьевой воды

4. Процессы, применяемые при очистке воды

5. Схемы очистки воды

6. Схемы получения воды очищенной

7. Схемы и аппараты получения воды для инъекций

8. Хранение воды очищенной и воды для инъекций

9. Системы распределения воды очищенной и воды для инъекций

10. Контроль систем получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций

11. Валидация системы

Заключение

Список используемой литературы

Приложение

**Введение**

Вода – бесцветная прозрачная жидкость без вкуса и запаха. Такое определение нам дает Государственная Фармакопея, но для производства лекарственных средств этого мало. Вода бывает различного вида качества, все зависит от способа ее производства в условиях фармацевтического предприятия.

В данной курсовой работе мы рассмотрим:

* нормативные документы, регламентирующие производство и контроль качества воды;
* типы воды;
* возможные виды загрязнения питьевой воды;
* способы получения и очистки различных типов вод;
* хранение.

**1. Нормативные документы, регламентирующие производство и контроль качества воды. Термины и определения**

Данным документом регламентируются методы приготовления и хранения воды очищенной и воды для инъекций, а также контрольные процедуры в соответствии с требованиями, изложенными в следующих документах:

1. «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». ОСТ 42-510-98 Утвержден Министром здравоохранения Российской Федерации 1998г.

2.«Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества». Санитарные правила (СП) 3.3.2.015-94. Утверждено постановлением Госкомсанэпиднадзора России от 12.08.94г. М, 1994г., 48с.

3. «Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства». Методические указания (МУ) 42-51-1-93 - 42-51-26-93. Утверждены начальником Управления по стандартизации и контролю качества лекарственных средств и изделий медицинской техники и инспекцией по качеству Министерства здравоохранения Российской Федерации 8.02.93г. М., 1993г., 74с.

4. Государственная Фармакопея изд. XI, вып. 2, стр. 183, 193.

5. Фармакопейная статья ФС 42-2619-97 «Вода очищенная».

6. Фармакопейная статья ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций».

7. СанПиН 2.1.4.559-96. «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества»

8. «Методы санитарно-микробиологического анализа питьевой воды». Методические указания МУК 4.2.671-97. Введен в действие 4 июля 1997г. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 1997г., 36с.

9.Вода очищенная - вода, соответствующая требованиям фармакопейной статьи ФС 42-2619-97.

10. Вода для инъекций - вода, соответствующая требованиям фармакопейной статьи ФС 42-2620-97.

11. Вода питьевая - вода, соответствующая требованиям СанПиН 2.1.4.559-96.

12. Пирогены - вещества вызывающие повышение температуры при парэнтеральном введении млекопитающему.

13. Уровень тревоги - значение контролируемого параметра, превышение которого свидетельствует о том, что технологический процесс близок к выходу за рамки нормальных рабочих условий. Достижение уровня тревоги является только предупреждением, и корректировки при этом могут быть необязательны.

14. Уровень действия - значение контролируемого параметра, превышение которого указывает на то, что процесс вышел за рамки нормальных рабочих условий. Достижение уровня действия указывает на то, что необходимо предпринять корректирующее вмешательство для приведения технологического процесса в норму.

15. Биопленка - совокупность микроорганизмов в среде, в которой мало питательных веществ. Микроорганизмы в биопленке защищены от воздействия многих стерилизующих факторов.

16. Санация - совокупность процедур очистки и стерилизации, обеспечивающих состояние системы, гарантирующее сохранение свойств воды в пределах соответствующих нормативных документов.

17. Стандартная операционная инструкция - инструкция по проведению определенного процесса, одобренная ОБТК и главным инженером или ОТК и отделом гарантии качества. Данный термин соответствует международному термину «Standard operational procedure» (SOP).

18. Валидация - оценка и документированное подтверждение того, что производственный процесс обеспечивает получение продукции, соответствующей установленным требованиям.

19. Установочная характеристика - документ, подтверждающий соответствие фактической характеристики оборудования паспортным данным (протоколу заводских испытаний).

20. Операционная характеристика - документ, подтверждающий то, что оборудование, включенное в процесс, соответствует установочной характеристике, а продукт, получаемый при данном технологическом процессе, соответствует установленным требованиям.

21. Эксплуатационная характеристика - документ, подтверждающий то, что оборудование или система соответствует операционной характеристике по истечению длительного периода времени.

**2. Типы воды**

Вода при производстве лекарственных средств широко используется в качестве компонента продукта, самого продукта, сырья, а также в качестве моющего агента (компонента моющего агента) для тары и оборудования. Ввиду особых требований к чистоте продукции, вода, используемая в производстве, должна контролироваться как на содержание примесей, так и по микробиологическим показателям.

Поскольку вода может использоваться на разных стадиях производства и в различных целях, существует несколько типов воды, отличающихся по требованиям к ее чистоте. Соответственно различаются и методы очистки и используемое оборудование.

Для разных продуктов требуется различное качество воды. Для парентеральных препаратов требуется очень чистая вода, в которой отсутствуют микроорганизмы и эндотоксины. Для препаратов местного применения и для приема через рот может применяться вода, отсутствие пирогенов в которой необязательно. Отдел контроля качества должен дать оценку каждому продукту, в производстве которого используется вода, и определить требования к ее очистке, принимая за основу характеристики наиболее чувствительного продукта.

**Вода питьевая.** Источником питьевой воды, как правило, является местный водопровод. Питьевая вода используется на первой стадии мойки оборудования и посуды, а также для получения других типов воды (очищенной, для инъекций). Питьевая вода может использоваться при первоначальной обработке посуды, а также на ранних стадиях производства.

**Вода очищенная*.*** Воду очищенную получают из воды питьевой путем различных операций (или их комбинаций): дистилляции, ионообмена, обратного осмоса, фильтрации и др.

Вода очищенная применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования, а также в производстве препаратов наружного применения. В производстве инъекционных и инфузионных препаратов вода очищенная может использоваться на первых стадиях подготовки оборудования и емкостей, например, для мойки ампул.

**Вода для инъекций.**Воду для инъекций получают из воды очищенной путем дистилляции, обратного осмоса или ионообмена.

Вода для инъекций применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования перед стерилизацией и при приготовлении лекарственных форм в качестве растворителя инъекционных и инфузионных препаратов.

**3. Загрязнения питьевой воды**

**Механические и коллоидные частицы***.* 1,0 мкм и могут быть как органическими, так и неорганическими. Коллоиды могут повреждать мембраны установок обратного осмоса и увеличивать удельную электрическую проводимость воды.

Содержание песка, ила, глины и других механических частиц вызывает помутнение воды. Механические частицы могут забивать клапаны, фильтры тонкой очистки и повреждать мембраны обратного осмоса. Коллоидные частицы имеют размер 0,01 - коллоидных частиц может быть определено весовым методом.

**Растворенные неорганические вещества*.*** Силикаты, хлориды, бикарбонаты, сульфаты, фосфаты и ионы металлов представляют собой анионы (отрицательно заряженные ионы) и катионы (положительно заряженные ионы). Их остаточная суммарная концентрация в очищенной воде оценивается по удельной электрической проводимости (или сопротивлению) воды.

**Растворенные неорганические газы*.*** В очищенной воде чаще всего встречается растворенный в воде углекислый газ в виде слабой угольной кислоты и кислород. Содержание диоксида углерода в очищенной воде оценивается по цветной реакции с дифениламином. Кислород может вызывать коррозию металлических поверхностей. Для его определения могут быть использованы элементные анализаторы. Большая часть растворенных газов удаляется ионообменной смолой.

**Растворенные органические вещества***.* Органические вещества - это продукты разложения остатков растений и животных, а также продукты жизнедеятельности человека. Это могут быть белки, спирты, хлорамин и остатки пестицидов, гербицидов и детергентов. Для определения общего углерода может быть использован персульфатный анализатор.

**Микроорганизмы*.*** В воде могут встречаться бактерии, грибы, простейшие водоросли и вирусы. Количество микроорганизмов оценивается с помощью культивирования проб и измеряется количеством колониеобразующих единиц на миллилитр воды. Для обеззараживания водопроводной воды обычно используют хлорирование. Микробиологическую чистоту питьевой воды оценивают по МУК 4.2.671-97. Микробиологическую чистоту воды очищенной и воды для инъекций оценивают по ГФ XI, вып.2, с. 193.

**Бактериальные эндотоксины*.*** Бактериальные эндотоксины представляют собой липополисахариды клеточных стенок и являются одним из факторов, обуславливающих пирогенность воды. Пирогены вызывают лихорадку при введении млекопитающему.

Пирогенность определяют по ГФ XI, вып.2, с. 183 введением пробы кролику и наблюдением за температурой его тела. Эндотоксины определяют с помощью LAL.-теста по ВФС 42-2960-97 «Определение содержания бактериальных эндотоксинов».

**4. Процессы, применяемые при очистке воды**

**Подогрев и термостатирование***.* Поддержание температуры воды в заданных пределах особенно важно при наличии в схеме стадии обратного осмоса. При низких температурах пропускная способность мембраны существенно снижается. Вода высокой температуры может растворять смолы умягчителей.

Оборудованием этой стадии могут быть теплообменники с применением одного из видов энергоносителей (пар, газ, электричество, вода). Автоматическая схема должна обеспечивать поддержание температуры в заданных пределах. Поверхность, соприкасающаяся с водой не должна ухудшать ее качество. Температура воды измеряется температурными датчиками.

**Грубая фильтрация***.* Грубая фильтрация позволяет удалять из воды частицы размером более SO-100 мкм.

В качестве оборудования для грубой фильтрации используются фильтры с песчаной набивкой. Выбор сорта песка зависит от результатов анализа воды с учетом сезонных изменений. Фильтр периодически промывается. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

**Умягчение*.*** Умягчение позволяет понизить жесткость воды за счет удаления ионов кальция и магния. Умягчение позволяет значительно снизить содержание ионов перед подачей воды для очистки на ионообменники и мембраны обратного осмоса.

В качестве оборудования на этой стадии могут служить автоматические умягчители, работающие на принципе замены ионов кальция и магния ионами натрия. Умягчители периодически регенерируются раствором хлорида натрия. Исправность работы умягчителя можно контролировать периодическим измерением жесткости воды на входе и на выходе.

**Фильтрация через угольный фильтр.** Фильтрация через угольный фильтр позволяет снизить концентрацию органических веществ и хлора.

Используются стандартные патронные фильтры с активированным углем. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

**Обратный осмос**. На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой системы мембран. Мембраны имеют размеры пор 0,0005 - 0,001 мкм.

Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

**Ультрафиолетовое облучение***.* Фотохимическое окисление воды ультрафиолетовыми лучами с длинами волн 185 и 245 нм может устранять следы органических соединений и убивать микроорганизмы в воде. Ультрафиолетовое облучение с длиной волны 254 нм может быть использовано также и для предотвращения размножения бактерий в резервуарах для хранения воды.

Оборудование представляет собой лампы ультрафиолетового свечения. Правильность работы ламп контролируется по их излучающей способности.

**Ультрафильтрация***.* Ультрафильтрация предназначена для удаления из воды пирогенов и других растворенных органических веществ, молекулярная масса которых превышает 10 000.

Оборудование представляет собой системы мембран. Ультрафильтрационные мембраны имеют диаметр пор 0,001 - 0,05 мкм. Вещества, задерживаемые ультрафильтрационной мембраной, располагаются в области молекулярных масс от 10 000 до 1 000 000. Вода проникает через мембрану, в то время как загрязнения задерживаются.

Правильность работы системы контролируется по разности давления воды до и после мембран.

**Дистилляция.**В процессе дистилляции вода переводится в пар и обратно в жидкую фазу, при этом происходит отделение примесей. Дистилляция является наиболее эффективным методом очистки воды для разных целей. В качестве оборудования на этой стадии используются одно- или многокорпусные дистилляторы. Наиболее эффективны многокорпусные установки. В них вода последовательно перегоняется через несколько колонн (обычно от 3-х до 8-ми). Исходная вода проходит в противотоке с конденсатом и поэтапно нагревается на каждой ступени. Одновременно с этим охлаждается и конденсируется дистиллят, что приводит к значительной экономии энергии.

Дистилляционная установка должна согласовываться с резервуаром для хранения воды, т.е. включаться и выключаться в зависимости от уровня в резервуаре. Должен осуществляться непрерывный автоматический контроль качества дистиллята по удельной электрической проводимости. При неудовлетворительном качестве дистиллят должен быть возвращен на повторную обработку. В случае устойчивого неудовлетворительного качества дистиллята необходимо остановить систему и провести санацию. Возобновление наполнения резервуара возможно только при уверенности в удовлетворительном качестве дистиллята.

**Микрофильтрация**. Микрофильтрация позволяет удалить из воды мелкие частицы и микроорганизмы. Фильтр с диаметром отверстий 2-3 мкм используется перед мембранами обратного осмоса и ультрафильтрации. Фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм используется в конце системы получения воды для инъекций и в системах распределения с целью предотвращения механической и микробиологической контаминации.

**4.10. Деионизация.** Деионизация позволяет очистить воду от ионов - заряженных частиц. Оборудование для деионизации представляет собой колонки с ионообменной смолой. Различаются деионизаторы раздельного действия (катионо – анионообменники) и смешанного действия.

Контроль правильности работы деионизаторов осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

**5. Схемы очистки воды**

Для получения воды очищенной и воды для инъекций применяются последовательные многоступенчатые схемы. При выборе конкретной схемы необходимо учитывать результаты анализа исходной воды и имеющееся в наличии оборудование. Следует отметить, что в зависимости от конкретных условий, можно применять процессы, не упомянутые в этой главе. Главное, чтобы в результате полученная вода соответствовала требованиям действующих нормативных документов.

Схема получения любого типа воды, а также любые изменения в ней должны пройти валидацию.

**6. Схемы получения воды очищенной**

На практике применяются 3 схемы получения воды очищенной. За исходную воду принимается вода из местного водопровода.

**Схема 6.1 включает следующие процессы:** грубая фильтрация, умягчение, фильтрация через угольный фильтрдистилляция. При выборе схемы 6.1. требуются большие капитальные затраты. Расход энергоносителей значительно больше, чем в других вариантах.

Выбор схемы 6.1. может быть целесообразен в случае, если предприятие уже имеет в наличии свободный дистиллятор и достаточное количество промышленного пара.

**Схема 6.2 включает следующие процессы:** фильтрация через угольный фильтр, деионизация, грубая фильтрация, умягчение.

При выборе схемы 6.1.2. требуются наименьшие капитальные затраты. Расходы энергоносителей невелики. Однако в эксплуатации часто возникают трудности в связи с необходимостью регенерации ионообменников кислотами и щелочами.

**Схема 6.3 включает следующие процессы:** подогрев и термостатирование, грубая фильтрация, умягчение, фильтрация через угольный фильтр, фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 3 мкм, обратный осмос.

**Схема 6.3. наиболее оптимальна**. При этом не требуются большие капитальные затраты. Оборудование не требует частой регенерации. Эксплуатационные расходы невысоки.

**7. Схемы получения воды для инъекций**

За исходную воду принимается вода очищенная.

Схема 7.1. заключается в одном процессе - дистилляции. Выбор схемы является наилучшим. Дистилляция, как метод получения воды для инъекций рекомендуется всеми международными организациями, курирующими производство лекарственных средств.

Схема 7.2. включает процесс обратного осмоса. Используя сочетание схем 6.1. и 6.2. можно получить систему получения воды для инъекций из водопроводной воды. На практике это реализуется в использовании двухступенчатой установки обратного осмоса. Получение воды для инъекций методом обратного осмоса не требует больших капитальных затрат. Недостатками этого метода является продолжительность времени обработки воды, высокие требования к мембранам и большие отходы воды.

**Схема 7.3. включает комплекс процессов:** деионизация, фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм.

Исходная вода для схемы 7.3. должна быть приготовлена по схемам 6.1. или 6.3. Выбор схемы позволяет экономить как капитальные, так и эксплутационные затраты.

Воду для инъекций можно получить на установках типа Milli-Q, в которых используется сочетание схем 6.1. и 6.3, что позволяет получить высокоочищенную апирогенную воду с удельным электрическим сопротивлением до 18 МОм-см при 25°С (удельное электрическое сопротивление воды для инъекций, полученной по схеме 6.2.1. - 2 МОм-см). При таком удельном электрическом сопротивлении вода обладает большой активностью, что необходимо учитывать при организации хранения воды. Выбор схемы 6.2.3. целесобразен для приготовления сред, предназначенных для культивирования клеток тканей.

В промышленных условиях воду для инъекций получают из деминерализованной воды, т.е. освобожденной от нежелательных катионов и анионов. Для получения апирогенной воды необходимо удалить микроорганизмы и пирогенные вещества – это продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов , микробные клетки будут удаляться при перегонке в виде капельной фазы , что проводиться разными способами :

1. например, центробежный способ улавливания капельной фазы в аквадистилляторе «Финн – аква»;

2. в термокомпрессионном аквадистилляторе капельная фаза испаряется на стенках трубок испарителя;

3. в трехступенчатом горизонтальном аквадистилляторе – капельная фаза удаляется из пара в верхней части каждого корпуса барботируется через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды.

Для этого используют следующие аппараты : дистиллятор « Финн - аква», «термокомпрессионные аквадистилляторы», трехступенчатые горизонтальные аквадистилляторы.

**Аквадистиллятор «Финн – аква»** (рис .1). Принцип работы: деминерализованная вода подается через регулятор давления (1) в конденсатор – холодильник (2) ,проходит теплообменники камер (3), нагревается в зону испарения (5). Здесь вода нагревается с помощью системы трубок, обогреваемых паром изнутри, до кипения. Создается интенсивный поток пара, который направляется во второй корпус, а капли с помощью центробежной силы прислоняются к стенкам и стекают вниз. Корпус 1 обогревается техническим паром, который выводится в линию технического конденсата.

Избыток деминерализованной воды через трубку (6) подается из корпуса (1) в корпус (2) и (3).Вода из корпуса 2 по трубе 7 и корпуса 3 по трубе 8 поступает в холодильник – конденсатор (2), а потом в специальный теплообменник для дистиллята 9 , где температура 80-95 С. Воду проверяют на качество, если не соответствует, то выбрасывают. Преимущества перед другими аквадистиляторами:

1. образующемуся потоку пара придают спиралеобразное вращательное движение с большой скоростью, за счет центробежной силы капли прижимаются к стенкам аппарата и стекают в нижнюю часть испарителя;
2. в установке питающая вода подается снизу вверх;
3. дистиллят охлаждается в теплообменнике 9 до температуры 80-90С, что предотвращает рост микроорганизмов.



Рис. 1. Аквадистиллятор «Финн-аква».

Условные обозначения: 1- регулятор давления; 2- конденсатор-холодильник; 3 - теплообменники трех корпусов камер предварительного нагрева; 4- парозапорное устройство линии технического конденсата; 5- система трубок теплообменников (зона испарения); 6 – трубы для подачи избытка воды в испаритель следующего корпуса; 7-труба для слива конденсата в конденсатор-холодильник; 8 - труба для поступления вторичного пара в холодильник 2 ; 9 - специальный теплообменник для дистиллята.

**Термокомпрессионный аквадистиллятор** (рис. 2). Принцип работы состоит в следующем: деминерализованная вода подается в регулятор давления (4) и через регулятор уровня поступает в нижнюю часть конденсатора – холодильника (1 ) ,заполняет его межтрубное пространство и поступает в камеру предварительного нагрева (5) , а из нее - в трубки испарителя (6).Здесь вода закипает и пар заполняет межтрубное пространство (2) и откачивается компрессором (3).В камере испарения создается разряжение и вода в трубках закипает. Вторичный пар в компрессоре сжимается, проходит в межтрубное пространство и нагревает воду в трубках до кипения. В межтрубном пространстве образуется конденсат, который направляется в верхнюю часть конденсатора холодильника, охлаждается и собирается в сборник дистиллята.



Рис.2. Термокомпрессионный аквадистиллятор.

Условные обозначения: 1-конденсатор – холодильник; 2-паровое пространство камеры предварительного нагрева; 3 – компрессор;4-регулятор давления деминерализованной воды; 5 - камера предварительного нагрева воды деминерализованной; 6-трубки испарителя; 7-регулятор уровня деминерализованной воды; 8-сборник дистиллята.

**Трехступенчатый горизонтальный аквадистиллятор** (рис. 3) **с**остоит из трех корпусов, может быть и более , работает на деминерализованной воде. Корпус (1) представляет собой испаритель с трубчатым паровым нагревателем (5), технический греющий пар подается в верхнюю его часть, а отработанный выводится в нижней части. Внутрь испарителя заливается нагретая в конденсаторе-холодильнике (2) вода деминерализованная до постоянного уровня и нагревается до кипения.

Пар верхней части каждого корпуса проходит через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды ( 4) . Барботаж способствует эффективному задержанию капель из пара. Очищенный пар поступает в нагреватель второго корпуса и нагревает воду до кипения. Вторичный пар второго корпуса барботирует через слой воды в ситчатой тарелке и поступает в нагреватель третьего. Очищенный вторичный пар третьего корпуса поступает в конденсатор-холодильник 2 – общий для всех корпусов. Капельная фаза удаляется из пара.

Преимущества аквадистиллятора объясняются тем, что вода получается достаточно хорошего качества:

1. в корпусах-испарителях большая высота парового пространства;
2. удаление капельной фазы производится за счет того, что вторичный пар проходит через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды, т.е. барботаж способствует эффективному задержанию капель из пара.



Рис. 3. Трехступенчатый горизонтальный аквадистиллятор.

Условные обозначения: 1 корпус - испаритель; 2- конденсатор-

холодильник; 3- сборник дистиллята; 4-ситчатая тарелка с апирогенной водой; 5-испаритель с трубчатым паровым нагревателем; 6- воздушный фильтр.

**8. Хранение воды очищенной и воды для инъекций**

**Хранение воды очищенной.**Воду очищенную хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов,

обеспечивающих сохранение свойств воды в пределах требований действующих нормативных документов и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Материалами сосуда для хранения воды очищенной могут быть полипропилен, тефлон, нержавеющая сталь AISI 316 или другие инертные материалы

**Хранение воды для инъекций**.Воду для инъекций хранят при температуре от 3°С до 7°С или от 80°С до 95°С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение свойств воды в пределах действующих нормативных документов и защищающих ее от попадания механических включений и микробиологической контаминации. Длительность хранения устанавливается после валидации.

При необходимости длительного хранения воды для инъекций необходимо организовать ее циркулирующюю при температуре в интервале 85-90°С. Для этого применяются специальные сосуды. В качестве материала всех поверхностей, находящихся в контакте с водой для инъекций, рекомендуется использовать нержавеющую сталь 02Х17Н13М2 (международное обозначение AISI 316L) электрополированную с шероховатостью поверхности (Ra) не более 0,8 мкм.

Сосуд для хранения воды для инъекций должен быть оборудован:

■ мешалкой;

■ рубашкой для подачи пара и охлаждающей воды;

■ системой душирования для обеспечения непрерывного смачивания всей внутренней поверхности сосуда;

■ системой термостатирования;

■ гидрофобным воздушным фильтром;

■ взрывной мембраной;

■ манометром;

■ системой регулирования уровня.

**9. Системы распределения воды очищенной и воды для инъекций**

Системы распределения воды очищенной и воды для инъекций предназначены для доставки воды к точке потребления при неизменном ее качестве.

В систему распределения входят трубопровод, насосная система, контрольно-измерительные приборе, точки ответвления к потребителям.

Система распределения может быть тупиковой или закольцованной. Закольцованная система имеет начало и конец в сосуде для хранения воды.

Система распределения может быть холодной и горячей. В холодной системе распределения вода находится при комнатной температуре. В горячей системе распределения вода находится при температуре 85-90°С.

Требования к материалам поверхностей, находящихся в контакте с водой аналогичны требованиям, предъявляемым к материалам, находящимся в контакте с водой при ее хранении.

Конфигурация закольцованной системы распределения должна обеспечивать постоянный ток воды по трубопроводу. Скорость потока должна быть не менее 1,5 м/с. Поток должен быть турбулентным. Компоненты системы и распределительные линии должны быть снабжены дренажными приспособлениями - так, чтобы система могла быть полностью осушена. В системах распределения необходимо избегать образования застойных зон и условий, сдерживающих скорость потока. Вода, выходящая из системы, не должна возвращаться обратно, поэтому при проектировании должны быть приняты меры для предотвращения обратного потока в системе.

Система может работать в режиме постоянной стерильности (закольцованная горячая система), или периодически проходить стерилизацию (во всех остальных случаях). Периодичность стерилизации системы задается пользователем после валидации. Участки соединения с клапанами отбора воды из системы должны иметь отношение длина-диаметр не более 6. В точках отбора воды из систем, работающих при высоких температурах, необходимо устанавливать теплообменники для охлаждения воды. Необходимо предусмотреть возможность стерилизации участка отбора воды из системы.

**Системы распределения воды очищенной**

Системы распределения воды очищенной могут быть:

а) холодными тупиковыми - в случае незначительного времени между производством и потреблением воды очищенной (не более 1 часа) и небольшом количестве точек ее потребления (не более двух);

б) горячими закольцованными - при необходимости потребления воды очищенной при высоких температурах или при большой протяженности системы распределения (более 50 м).

в) холодными закольцованными - во всех остальных случаях.

**Система распределения воды для инъекций**

Система распределения воды для инъекций должна быть горячая закольцованная.

**Монтаж систем распределения воды очищенной и воды для инъекций**

Техника этого процесса очень важна, так как при этом может быть нарушена механическая или санитарная целостность системы.

При установке клапанов необходимо обеспечить дренаж. При установке труб должны быть предусмотрены достаточные наклоны для дренажа.

Должны быть предусмотрены меры для того, чтобы система распределения нормально функционировала в критических температурных условиях.

Сварка должна осуществляться по правилам, изложенным в ГОСТ 19521-74 «Сварка металлов. Классификация» и ASME секция IX «Квалификационная оценка сварки и пайки».

Сварные швы на нержавеющей стали должны обеспечить надежные и крепкие стыки, имеющие ровную поверхность. При сварке труб желательно использовать машины для автоматической сварки (orbital welding). При этом необходимо контролировать эндоскопом 10% сварных швов. При ручной сварке -100%.Необходимо вести документацию сварочных работ в соответствии с нормативными требованиями.

Для восстановления поверхности, затронутой при монтаже необходимо провести чистку и пассивацию. Это делается для предотвращения появления коррозии или источника микробного загрязнения.

В некоторых случаях могут быть сочленены полимерные материалы. При этом также требуется ровная, однородная внутренняя поверхность. Не допускается использование герметиков из-за возможности химической реакции. Механические методы сочленения, такие как фланцевые разъемы, требуют особого внимания во избежание появления зазоров, сдвигов, проколов и т.д. Следует контролировать центровку соединяемых деталей, размеры прокладок, непрерывность изоляции. Не допускается использование резьбовых соединений.

**Санация систем распределения воды очищенной и воды для инъекций**

Санация системы проводится с целью поддержания условий, обеспечивающих сохранение свойств воды в системе в пределах требований действующих нормативных документов. Санацию систем можно проводить как тепловым, так и химическим способом. Для поддержания стерильных условий в системе можно также использовать ультрафиолетовое облучение, с длиной волны 254 нм. Метод санации выбирается после окончания валидационных процедур.

Тепловой способ санации системы подразумевает постоянную циркуляцию воды при высоких температурах или периодическое использование пара. Тепловые методы предотвращают развитие биопленки, но они неэффективны, если требуется убрать уже возникшую биопленку.

В процессе тепловой стерилизации следует обеспечивать однородность температуры по всей системе.

К химическим методам относится применение окисляющих агентов, например, галогенные соединения, перекись водорода, озон и др. Галогенные соединения являются эффективными дезинфицирующими средствами, но они достаточно трудно выводятся из системы и недостаточно эффективны в случае уже возникшей биопленки. Соединения типа перекиси водорода, озона, окисляют бактерии, что приводит к их ликвидации. В процессе химической санации следует обеспечить однородность распределения используемого вещества по системе. После санации необходимо проконтролировать удаление используемого вещества из системы.

Облучение ультрафиолетом сдерживает развитие биопленок в системе Тем не менее, ультрафиолет обладает только частичной эффективностью против микроорганизмов планктонного происхождения. Сам по себе ультрафиолет не уничтожает уже существующую биопленку. Тем не менее, в сочетании с тепловой или химической технологией санации, он становится очень эффективным и может продлить интервал между различными процедурами санации системы. Частота санации задается пользователем после валидации и может варьироваться в зависимости от результатов мониторинга системы.

**10. Контроль систем получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций**

Для того чтобы система всегда оставалась в контролируемом состоянии, пользователю необходимо разработать соответствующую программу. Данная программа должна включать:

■ процедуры управления системой,

■ программы мониторинга важнейших качественных характеристик и рабочего состояния системы,

■ процедуры санации системы, а также процедуры профилактики узлов системы;

■ контроль изменений в механической системе и контроль рабочих условий.

**Процедуры управления системой** должны определять время и место проведения требуемых операций. Все процедуры должны быть документированы, детально должны определяться цели каждой операции, и ответственные за проведение той или иной операции.

Пользователю необходимо разработать инструкции по проведению каждой операции, а также вести учет проводимых операций.

**Программа мониторинга.**Основные качественные характеристики и рабочие параметры должны быть отражены в соответствующих инструкциях. По ним необходимо вести наблюдение. Программа включает комбинацию поставленных по линии датчиков и фиксирующих приборов (например, датчиков удельной электрической проводимости), запись рабочих параметров (например, перепад давления до и после угольного фильтра) и лабораторные тесты (например, общие замеры количества микроорганизмов). В документацию также должны быть включены частота замеров, требования по оценке результатов тестов, необходимость в корректирующих операциях.

**Санация и профилактический уход за системой.**Пользователю необходимо установить периодичность процедур санации и документировать порядок их проведения. В рамках программы профилактики определяется, какие меры необходимо провести, частота данных работ, а также создается документация, необходимая по каждой работе.

**Контроль изменений в системе.**Предполагаемые изменения в системе первоначально должны быть оценены с точки зрения их воздействия на всю систему. Должна быть подтверждена необходимость в повторной валидации системы после того, как произошли изменения. В связи с решением о модификации системы должны быть пересмотрены чертежи, документация и необходимые процедуры.

**Контроль качества воды.**В системе распределения воды очищенной непрерывному контролю подлежат скорость потока (для закольцованных систем), температура (для горячих систем) и удельная электрическая проводимость воды.

Вода из систем распределения воды очищенной периодически проходит контроль на все параметры, согласно ФС 42-2619-97. Периодичность контроля устанавливается при валидации. В системе распределения воды для инъекций непрерывному контролю подлежат скорость потока, удельная электрическая проводимость и температура воды. Кроме того, желателен контроль содержания органического углерода.

Вода из систем распределения воды для инъекций периодически проходит контроль на все параметры, согласно ФС 42-2620-97. Периодичность контроля устанавливается при валидации. Химические и биологические показатели качества воды очищенной и воды для инъекций приведены в приложении 1. Сравнительная оценка требований отечественных и зарубежных фармакопейных статей к воде очищенной и к воде для инъекций приведена в приложении 2.

Пример инструкции по контролю воды для инъекций приводится в приложении 3. Информация о единицах измерения удельной электрической проводимости и удельного электрического сопротивления приводится в приложении 4.

**Проведение контрольных замеров.** Системы получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций должны проходить контроль с частотой, достаточной для того, чтобы существовала уверенность в постоянном соответствии воды требованиям действующих нормативных документов. Необходимо составить перечень точек разбора воды, подлежащих контролю, а также очередность контроля данных точек (см. приложение 3).

При составлении плана замеров необходимо принимать во внимание характеристики проверяемой воды. Например, системы воды для инъекций из-за более жестких требований нуждаются в более частых и более тщательных замерах. При замерах особое внимание нужно уделять тому, чтобы проба была репрезентативной. Перед замером место отбора пробы должно быть обработано так, чтобы исключить возможность контаминации. Пробы для микробиологического анализа должны пройти немедленную проверку, или же должным образом храниться до начала анализа.

С помощью замеров можно оценить концентрацию свободных микроорганизмов, присутствующих в системе. Микроорганизмы в биопленках представляют постоянный источник загрязнения, их трудно замерить и дать количественную оценку. Поэтому, концентрация свободных микроорганизмов используется как индикатор уровня загрязнения системы и является основой для создания системы уровней действия. Постоянное наличие повышенной концентрации свободных микроорганизмов обычно является индикатором развития биопленки. Контроль системы и санация - это основной способ регулирования образующейся биопленки.

**Уровни тревоги и действия.** В большинстве современных микробиологических методик требуется как минимум 48 ч. для получения определенных результатов. К этому времени вода, из которой были взяты контрольные образцы, будет уже использована в ходе технологического процесса. В случае несоответствия необходимым требованиям потребовалось бы браковать продукт. Именно поэтому, необходимо определение количественных микробиологических показателей для уровней тревоги и действия при получении воды очищенной и воды для инъекций

Уровни тревоги и действия устанавливаются в зависимости от технических характеристик используемого оборудования после валидации.

Уровни тревоги и действия должны быть установлены таким образом, чтобы их превышение не могло сказываться на качестве продукта.

Уровень действия по микробиологической чистоте должен быть установлен так, чтобы его значение было в 10 раз меньше требования ФС 42 2619-97.

Например, в США при использовании рекомендованных методов приемлемыми уровнями действия, как правило, считают следующие: для воды очищенной - 100 КОЕ (колониеобразующих единиц) на 1мл; для воды для инъекций - 10 КОЕ на 100мл.

**Источники микробного загрязнения воды в системах приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций.** Основное количество микроорганизмов поступает в систему с водопроводной водой из-за неполного удаления микроорганизмов в процессе очистки.

Узлы системы могут стать основным источником микробного загрязнения. Микроорганизмы, присутствующие в исходной воде, могут адсорбироваться в угольных пластах, деионизирующих смолах, мембранах фильтров, других поверхностях узлов системы и провоцировать образование биопленки. Образование колоний далее по потоку воды может происходить, когда микроорганизмы срываются с первоначального места и переносятся на новые места в системе водоподготовки. Микроорганизмы могут также прикрепляться к взвешенным частицам, например мелким составляющим угольных пластов, и являться источником загрязнения узлов очистки и распределительной системы.

Другим источником микробного загрязнения может стать распределительная система. Микроорганизмы могут образовывать колонии на поверхностях труб, клапанов и в других местах. Здесь они начинают размножаться, создавая биопленку, которая затем становится постоянным источником микробного и эндотоксинного загрязнения. Содержание эндотоксинов может быть сведено к минимальному значению при тщательном контроле появления и размножения микроорганизмов в системе, правильном проведении санации системы, использовании фильтров - как по линии тока воды, так и в точке водоразбора.

**11. Валидация системы**

Как и все оборудование, и все процессы в производстве лекарственных средств, системы и оборудование водоподготовки подлежат валидации.

Система, используемая для приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций должна быть сконструирована таким

образом, чтобы предотвратить микробное загрязнение и образование пирогенов.

Валидационные процедуры осуществляются службой главного инженера предприятия совместно с ОБТК.

Оборудование системы должно быть проверено и оформлено приемосдаточным и пуско-наладочным актами, составлена установочная характеристика, например, при монтаже системы получения воды для инъекций должно быть проверено соответствие характеристик оборудования протоколу заводских испытаний. При этом контролируются:

■ емкость для хранения воды для инъекций;

■ фильтры;

■ кондуктометр;

■ клапаны (вентили);

■ индикатор температуры; И теплообменник,

■ манометры;

■ насосы;

■ испаритель; Я змеевики.

Затем следует провести валидацию системы. На первой фазе составляют операционную характеристику системы. При разработке операционной характеристики необходимо предусмотреть:

- калибровку датчиков давления, температурных пробников, датчиков скорости потока, кондуктометра, аппаратуры для микробиологических анализов, набора для LAL - теста (если таковой используется).

- создание документации, которая должна включать стандартные инструкции СИ №№..., где описывается работа системы для получения воды для инъекций, методы контроля воды, записи обучения персонала участка приготовление воды.

Контрольные точки для проверки системы воды для инъекций должны иметь лампы-индикаторы включения/выключения, ручное переключение, отключение всех функций, систему оповещения об аварийных ситуациях, систему контроля температуры, давления, объема, скорости потока.

Таким образом, на первой стадии валидации изучаются рабочие параметры и процедуры по очистке и дезинфекции. Контрольные замеры должны проводиться ежедневно после каждой стадии очистного процесса, а также на каждой точке потребления на протяжении 2-4 недель. Контроль проводят в соответствии с ФС 42 2619-97 и ФС 42 2620-97.

Например: при использовании схемы 6,1.1. для получения воды очищенной первоначально устанавливаются параметры для каждого процесса, т. е.:

1) давление воды до и после фильтра для грубой фильтрации и уровни тревоги и действия при уменьшении разности давлений. При этом необходимы данные химического анализа, подтверждающие эффективность данной стадии;

2) жесткость воды (содержание кальция) до и после стадии умягчения и уровни тревоги и действия при изменении данного показателя;

3) давление воды до и после угольного фильтра, уровни тревоги и действия при уменьшении разности давления. При этом необходимы данные химического анализа, подтверждающие эффективность данной стадии;

4) Удельная электрическая проводимость (или сопротивление) воды после дистилляции.

При этом необходимы данные, подтверждающие соответствие полученной воды всем требованиям ФС 42-2619-97.

Все процессы, используемые для получения воды очищенной, должны быть также охарактеризованы по микробиологической чистоте.

Второй фазой оценки системы является проверка того, что система в состоянии постоянно обеспечивать необходимое качество воды при работе в соответствии с установленными рабочими параметрами. Контрольные замеры производятся таким же образом и в такой же период, как и при начальной фазе, каждые три месяца. К концу второй фазы полученные данные должны свидетельствовать о том, что система будет постоянно производить воду требуемого качества. На основании полученных результатов должна быть составлена эксплуатационная характеристика системы.

Эксплуатационная характеристика должна включать те же калибровочные инструменты, что и операционная характеристика, утвержденные СОИ на каждый метод, операцию, работу всей системы, а также любую специфическую задачу при получении воды в данной системе.

Приводятся все тесты, показывающие соответствие воды требованиям нормативной документации по химическим показателям, микробному загрязнению, температуре, давлению, скорости потока, объему, пирогенности.

В результате третьей фазы оценки должны быть получены гарантии того, что если система будет работать в соответствии с инструкциями на протяжении большого периода времени (1 года), она будет в состоянии постоянно производить воду необходимого качества. Любые изменения в качестве исходной воды, которые могут нарушить нормальное функционирование, и особенно качество конечного продукта, должны выявляться именно на этой стадии оценки.

Контрольные замеры производятся в обычном порядке и с установленной частотой.

Для систем производства воды для инъекций контрольные замеры следует проводить ежедневно и по крайней мере из одной точки потребления; все точки потребления вместе при этом проверяются раз в неделю.

Таким образом, при валидации системы необходимо доказать, что система позволяет получать воду требуемого качества в течение 20-30 последовательных дней, а также в течение 1 года.

В результате валидации получают, во-первых, необходимые данные для разработки инструкций; во-вторых, данные, показывающие, что система в состоянии постоянно производить воду, отвечающую необходимым характеристикам, а также данные, показывающие, что сезонные изменения исходной водопроводной воды не влияют на работу системы или качество конечного продукта.

**Заключение**

В данной курсовой работе мы рассмотрели нормативные документы, регламентирующие производство и контроль качества воды, типы воды, возможные виды загрязнения питьевой воды, способы получения и очистки различных типов вод и установки, используемые для этого, хранение воды очищенной и воды для инъекций.

Вода занимает одно из самых важных мест в жизни человека, даже если он здоров, то не может просуществовать без нее более месяца. А если болен - ему требуются лекарственные препараты, большинство из которых приготовлено с применением воды того или иного типа.

**Список используемой литературы**

1. ГОСТ 17768-90 Лекарственные средства.

2. ГОСТ Р50766-95 «Помещения чистые. Классификация. Методы аттестации . Основные требования».М: Госстандарт России ,1995;

3. ГОСТ 12.3.002-75 «Процессы производственные. Общие требования безопасности»

4. Государственная фармакопея СССР – 10 изд. - М: Медицина ,1968-с 426,445,888;

5. Государственная фармакопея СССР- 11изд, Вып 2 , 1989 – с.183

6. Государственный регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник.1993 г.-с.307;

7. Муравьев И.А.Технология лекарств. Том 2-М: Медицина,1980-с.687;

8. ОСТ 42-505-96»Продукция медицинской промышленности «.Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки , согласования и утверждения.

9. ОСТ 42-510-98.Правила организации производства и контроль качества лекарственных средств GMP.

10. ОСТ 64-057-88 ССБТ. Оборудование для таблетируемых лекарственных средств. Требования безопасности.

11. ОСТ 64-7-472-83 ССБТ - Технологический процесс производства готовых лекарственных средств . Производство инъекционных растворов в ампулах. Требования безопасности.

12. Перечень ПДК ГН 2.15. 689-98 Предельно допустимые концентрации (ПДК)

13. Положение о единой системе организации работы по охране труда и технике безопасности в медицинской промышленности. Утверждено Министерством СССР 1984 г.

14. Положение о порядке разработки и содержании раздела

«Безопасная эксплуатация производства «технологический регламент РД 09-251 – 98.

15. Правила безопасности для производств фитохимических препаратов , инъекционных растворов в ампулах , таблетированных лекарственных форм .

16. Розенцвейг. П. Э.; Сандер. Ю. К. Технология лекарств и галеновых препаратов. Ленинград 1967г .

17. Сан Пин 2.1.4.544-96.Требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения. Санитарная охрана источников.

18. Сан Пин 2.1.4.559-96.Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества.

19. Тарасевич. Л. А. Медуницин Н. В.:Методические рекомендации МУ 78-113.Приготовление воды очищенной и воды для инъекций. Москва 1988г.

**Приложение 1.**

Показатели качества воды очищенной и воды для инъекций по ФС-2619-97 и ФС-2620-97.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Единицы  измерения | Вода очищенная | Вода для инъекции |
| Внешний вид |  | Бесцветная | Бесцветная |
|  |  | прозрачная  жидкость без запаха и вкуса | прозрачная жидкость без запаха и вкуса |
| РН |  | 5,0-7,0 | 5,0-7,0 |
| Сухой остаток | %, j | <0,001 | <0,001 |
| Восстанавливающие  вещества |  | По методу ФС-2619-97 | По методу ФС-2619-97 |
| Диоксид углерода |  | По методу ФС-2619-97 | По методу ФС-2619-97 |
| Нитраты и  нитриты | мг/мл | О.0002\*\* | <0.0002\*\* |
| Аммиак | мг/мл | <0,0002 | <0,0002 |
| Хлориды | мг/мл | <0.0001\* | <0.0001\* |
| Сульфаты | мг/мл | 0.003\* | <0.003\* |
| Кальций | мг/мл | <0.0035\* | <0.0035\* |
| Тяжелые металлы | мг/мл | <0.0005 | <0.0005 |
| Микроорганизмы | ед./мл | <100  при отсутствии  бактерий | <100  при отсутствии  бактерий |
|  |  | семейства Enterobacteriacea, | семейства Enterobacteriacea, |
|  |  | Staphylococcus | Staphylococcus |
|  |  | aureus, Pseudomonas | aureus, Pseudomonas |
|  |  | aeruginosa. | aeruginosa. |
| Пирогенность |  |  | не пирогенна (по  ГФ XI, вып. 2, с.  183) |

\* *Указанна величина, соответствующая чувствительности метода по ГФ XI, вып. 1, с165.*

\*\* *Указана величина в соответствии с Европейской Фармакопеей, использующей аналогичный метод для определения нитратов.*

По ФС 42-2670-02 проводят испытания на :

**сухой остаток** 100 мл воды выпаривают на водяной бане досуха и сушат при 100-105 градусов до постоянной массы, остаток не должен превышать ,001%.

**восстанавливающие вещества :** 100 мл воды доводят до кипения, прибавляют 1мл 0,01 М раствора калия перманганата и 2 мл кислоты серной разведенной, кипятят 10 минут; розовая окраска должна сохранятся;

д**иоксид углерода:** при взбалтывании воды с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течении одного часа;

**нитраты и нитрити**: к 5 мл воды осторожно прибавляют 1мл свежеприготовленного раствора дифениламина ; не должно появляться голубого окрашивания;

**тяжелые металлы**: к 10 мл воды прибавляют 1мл кислоты уксусной разведенной, 2 капли раствора натрия сульфида , перемешивают и оставляют на 1 минуту.

Наблюдение окраски производят по оси пробирки диаметром около 1,5 см помещенной на белой поверхности не должно быть окрашивания.

**Микробиологическая чистота:** должна соответствовать требованиям на питьевую воду (не более 100 микроорганизмов в 1 мл) при отсутствии бактерий испытания проводят в соответствии со статьей «испытание на микробиологическую чистоту».

**Приложение 2. Аммиак**: к 10 мл воды прибавляют 0,15 мл реактива Несслера, перемешивают и через 5 минут сравнивают с раствором, состоящим из смеси 1 мл эталонного раствора, содержащего 0 ,002 мг иона аммония в 1мл , 9 мл воды, свободной от аммиака, и такого же количества реактива, которое прибавлено к испытуемому раствору. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать эталон (0,00002 %) в препарате;

**хлориды**: к 10 мл воды прибавляют 0,5 мл кислоты азотной ,

0,5 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 5 минут. Не должно быть опалесценции;

**сульфаты:** к 10 мл воды прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 1мл раствора бария хлорида, перемешивают и оставляют на 10 минут не должно быть помутнения;

**кальций**: к 10 мл воды прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата, перемешивают и оставляют на 10 минут не должно быть помутнения.

Сравнительная оценка требований к воде очищенной и к воде для инъекций отечественной и зарубежных Фармакопейных статей. *Вода очищенная.*

Требования к воде очищенной по ФС 42-2619-97 по большинству разделов совпадают с требованиями к аналогичной воде в Фармакопее США (USP ХХШ, 1995) и Европейской Фармакопее (ЕР, 2 1989, 1990 гг.). Совпадают такие показатели, как сухой остаток, сульфаты, восстанавливающие вещества. По хлоридам и аммиаку требования очень близки, по рН требования совпадают в отечественной ФС и USP, в ЕР вместо рН оценивается кислотность и щелочность.

Допустимое содержание по тяжелым металлам в ЕР в 5 раз меньше, чем в отечественной ФС, в USP условия анализа близки к условиям анализа в ГФХ1.

Диоксид углерода определяется в USP по аналогичной методике, в ЕР - не определяется.

Нитраты и нитриты в TJSP не определяются, в ЕР определяются по аналогичной методике.

Микробиологическая чистота в USP и ЕР в отличие от отечественной ФС не оценивается, однако данный показатель контролируется при производстве воды.

**Вода для инъекций**

Требования к воде для инъекций в ЕР и в USP соответствуют требованиям этих же Фармакопеи на воду очищенную, кроме того, вода оценивается по пирогенности или по содержанию эндотоксинов. Пирогенность оценивается в отечественной ФС и в ЕР, в USP оценивается содержание эндотоксинов.

В ЕР и USP включены также статьи на воду для инъекций стерильную. Данная статья относится к расфасованной продукции, которая контролируется по всем вышеперечисленным показателям на воду для инъекций, а также на стерильность и механические включения. В обеих Фармакопеях в данной воде увеличен допуск для сухого остатка. Кроме того, в ЕР несколько снижены требования по восстанавливающим веществам и хлоридам, по щелочности и кислотности, вместо пирогенности оценивается содержание эндотоксинов.

Отечественная ФС на воду для инъекций в ампулах в настоящее время пересматривается.