

## **Voda za farmaceutsku upotrebu – značaj, vrste i zahtevi za kvalitet**

**Bojan Čalija\*, Danina Krajišnik, Jela Milić**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

\* Autor za korespondenciju: Tel. +381 11 3951-363,  
e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Zahvaljujući bezbednosti, rasprostranjenosti i jedinstvenim fizičko-hemijskim osobinama, voda je nezamenjiva u farmaceutskoj industriji kao ekscipijens, sredstvo za proizvodnju aktivnih supstanci i analitičkih reagenasa, ekstrakciju, čišćenje/pranje i razmenu toplote. Vode različitog kvaliteta se koriste za proizvodnju farmaceutskih preparata, a zahtevani kvalitet vode definisan je osobinama i namenom finalnog farmaceutskog preparata i fazom u postupku njegove proizvodnje u kojoj se voda koristi.

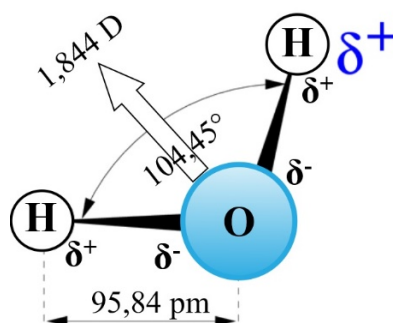
U ovom radu su predstavljeni regulatorni zahtevi za vode za farmaceutsku upotrebu i sisteme za proizvodnju, distribuciju i čuvanje vode u farmaceutskoj industriji, sa posebnim osvrtom na aktuelne izmene propisa u ovoj oblasti. Prikazan je i pregled voda za farmaceutsku upotrebu, sa fokusom na vode oficinalne u Evropskoj i Američkoj farmakopeji, uključujući zahteve za njihov kvalitet, namenu i postupke proizvodnje.

**Ključne reči:** prečišćena voda, voda za injekcije, kvalitet vode, sistemi za prečišćavanje vode

---

## 1. Uloga i značaj vode u proizvodnji i izradi farmaceutskih preparata

Voda je najzastupljenija polazna supstanca/sirovina i ekscipijens u proizvodnji i izradi farmaceutskih proizvoda/preparata, lekovitih supstanci, njihovih intermedijera i analitičkih reagenasa (1,2). Osnovni razlozi za široku primenu vode u farmaciji su: fiziološka podnošljivost, rasprostranjenost, relativno niska cena (koja varira u zavisnosti od kvaliteta), polarna priroda (Slika 1) i visok toplotni kapacitet (Tabela I) (4).



Slika 1. Hemijska struktura molekula vode (preuzeto i prilagodeno iz ref. 3)

Figure 1. Chemical structure of water molecule (adopted from ref. 3)

Tabela I Pregled fizičko-hemijskih karakteristika vode (4,5)

Table I An overview of physicochemical properties of water (4,5)

Karakteristika	Oznaka	Vrednost
Relativna molekulska masa	$M_r$	18,01528
Temperatura mržnjenja	$t_f$	273,15 K
Temperatura ključanja	$t_k$	373,15 K
Gustina	$\rho$	0,997044 g/cm <sup>3</sup> na 298,15 K
Dielektrična konstanta	$\epsilon_r$	78,54 na 298,15 K
Dipolni momenat	$\mu$	1,844 D ( $6,15 \times 10^{-30}$ C m)
Molarni toplotni kapacitet	$C_{p,m}$	75,327 J/(mol·K) na 298,15 K
Površinski napon	$\gamma$	71,97 mN/m na 298,15 K
Viskozitet (dinamički)	$\mu$	0,8937 mPa·s (0,8937 cP) na 298,15 K
Indeks prelamanja	$n$	1,33 na 293,15 K

Zahvaljujući izraženom polarnom karakteru, odnosno visokom dipolnom momentu, dobroj fiziološkoj podnošljivosti i rasprostranjenosti, voda je najčešće korišćen rastvarač za većinu soli i polarnih molekula u farmaceutskim preparatima i reagensima. Osim što ulazi u sastav velikog broja farmaceutskih preparata, a naročito tečnih farmaceutskih oblika za različite puteve primene, voda odgovarajućeg kvaliteta se često koristi kao polazna sirovina za dobijanje tečnih međuproizvoda iz kojih se naknadno uklanja odgovarajućim tehnološkim postupkom (npr. liofilizacijom), kao vehikulum za razblaživanje koncentrovanih tečnih preparata ili za prevođenje/rekonstituciju čvrstih farmaceutskih oblika u tečne (npr. praškovi i granule za oralne rastvore i suspenzije) neposredno pred primenu, odnosno izdavanje pacijentu (6-8). Voda se koristi i kao osnovno sredstvo za pranje i ispiranje opreme i posuđa, za čišćenje prostorija za proizvodnju i izradu farmaceutskih preparata, lekovitih supstanci i reagenasa. Zahvaljujući visokom toplotnom kapacitetu, odnosno osobini da pri malim promenama temperature oslobađa ili apsorbuje velike količine toplote, voda se koristi kao medijum za razmenu toplote, odnosno za zagrevanje ili hlađenje (izmenjivači toplote) (4,8).

Veliki značaj vode i njen uticaj na kvalitet farmaceutskih preparata u čiji sastav ulazi, odnosno za čiju proizvodnju se koristi, stvorili su potrebu za definisanjem jasnih i preciznih zahteva za kvalitet voda za farmaceutsku upotrebu, kao i prihvatljivih postupaka njihove proizvodnje, čuvanja i distribucije. Stoga ovaj rad ima za cilj da pruži uvid u regulatorne zahteve koji se odnose na vode za farmaceutsku upotrebu, sa posebnim osvrtom na aktuelne izmene propisa kojima je regulisana ova oblast u Evropskoj uniji.

## **2. Vrste i zahtevi za kvalitet vode za farmaceutsku upotrebu**

Postoji veliki broj različitih vrsta vode za farmaceutsku upotrebu koje se međusobno razlikuju prema fizičko-hemijskom i mikrobiološkom kvalitetu. S obzirom na značaj kvaliteta vode za kvalitet farmaceutskih preparata u čiji sastav ulazi i/ili za čiju proizvodnju se koristi, potrebno je posebnu pažnju posvetiti proizvodnji, čuvanju, distribuciji i kontroli kvaliteta vode. Izbor vode odgovarajućeg kvaliteta zavisi prvenstveno od njene namene, ali se uzimaju u obzir i drugi faktori poput ekonomskih. Tako npr. prilikom izbora vode koja se koristi kao polazna sirovina i/ili ekscipijens za proizvodnju ili izradu lekovitih supstanci i farmaceutskih preparata, potrebno je razmotriti njihove osobine i namenu, odnosno put primene, kao i fazu u postupku proizvodnje ili izrade tokom koje će se voda koristiti.

U zavisnosti od toga da li su zahtevi za kvalitet voda definisani u monografijama farmakopeja, one se mogu podeliti na *farmakopejske* (engl. *compendial water*) i *nefarmakopejske* (engl. *non-compendial water*). Pregled monografija voda za farmaceutsku upotrebu u Evropskoj (Ph. Eur. 9.4), Američkoj (USP 40), Internacionalnoj (7th ed) i Jugoslovenskoj farmakopeji (*editio quinta*) prikazan je u

Tabeli II (1,9-11). Sadržaj monografija varira u zavisnosti od farmakopeje, ali one obično navode definicije, osobine, postupke dobijanja, podatke o upotrebi, zahteve za kvalitet, označavanje, način čuvanja i dr. S obzirom na poseban značaj Evropske i Američke farmakopeje, u daljem tekstu biće reči o vrstama i zahtevima za kvalitet voda koje navode ove dve farmakopeje.

**Tabela II** Pregled monografija voda za farmaceutsku upotrebu u odabranim farmakopejama

**Table II** An overview of water monographs in selected pharmacopoeias

Farmakopeja	Originalni naziv monografije	
<b>The European Pharmacopoeia, Ninth Edition (Ph. Eur. 9.4)</b>	Water purified ( <i>Aqua purificata</i> )	
	Water highly purified ( <i>Aqua valde purificata</i> )	
	Water for preparation of extracts ( <i>Aqua ad extracta praeparanda</i> )	
	Water for injections ( <i>Aqua ad iniectionem</i> )	
	Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting ( <i>Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim</i> )	
<b>The United States Pharmacopoeia (USP 40)</b>	Vode koje imaju monografije u farmakopeji ( <i>Monographed Waters</i> )	Vode „in bulk” i para ( <i>Bulk Monographed Waters and Steam</i> )
		Sterilne vode ( <i>Sterile Monographed Waters</i> )
		Vode koje se koriste u proizvodnji ( <i>Nonmonographed Manufacturing Waters</i> )
		Vode koje nemaju monografije u farmakopeji ( <i>Nonmonographed Waters</i> )
		Vode koje se koriste u analitičke svrhe ( <i>Nonmonographed Analytical Waters</i> )
<b>The International Pharmacopoeia, Seventh Edition (2017)</b>	Purified water ( <i>Aqua purificata</i> )	
	Sterile water for injections ( <i>Aqua sterilisata pro iniectione</i> )	
	Water for injections ( <i>Aqua pro iniectione</i> )	
	Voda, prečišćena ( <i>Aqua purificata</i> )	
	Voda za injekcije ( <i>Aqua ad iniectionem</i> )	
	Voda za razblaživanje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu ( <i>Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim</i> )	
<b>Jugoslavica, editio quinta (Ph. Jug. V)</b>		Purified Water
		Water for Injection
		Water for Hemodialysis
		Pure Steam
		Sterile Purified Water
		Sterile Water for Injection
		Bacteriostatic Water for Injection
		Sterile Water for Irrigation
		Sterile Water for Inhalation
		Drinking Water
		Hot Purified Water
		Distilled Water
		Freshly Distilled Water
		Deionized Water
		Freshly Deionized Water
		Deionized Distilled Water
		Filtered Water
	High-Purity Water	
	Ammonia-Free Water	
	Carbon Dioxide-Free Water	
	Ammonia- and Carbon Dioxide-Free Water	
	Deaerated Water	
	Recently Boiled Water	
	Oxygen-Free Water	
	Water for Bacterial Endotoxins Test	
	Organic-Free Water	
	Lead-Free Water	
	Chloride-Free Water	
	Hot Water	

## 2.1 Vode za farmaceutsku upotrebu oficinalne u Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur. 9.4)

Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 9.4) navodi pet monografija vode za farmaceutsku upotrebu:

- Prečišćena voda (lat. *Aqua purificata*; engl. *Water purified*)
- Visokoprečišćena voda (lat. *Aqua valde purificata*; engl. *Water highly purified*),
- Voda za izradu ekstrakata (lat. *Aqua ad extracta praeparanda*; engl. *Water for preparation of extracts*),
- Voda za injekcije (lat. *Aqua ad iniectabile*; engl. *Water for injections*) i
- Voda za razblaživanje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu (lat. *Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim*; engl. *Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting*)

### 2.1.1 Prečišćena voda

Prečišćena voda je voda namenjena za izradu medicinskih/lekovitih proizvoda za koje se ne zahteva sterilnost i apirogenost, osim ukoliko to nije drugačije propisano i odobreno. Ovom monografijom su obuhvaćene dve vrste prečišćene vode, različite namene:

- *Prečišćena voda u balku* (engl. *Purified water in bulk*) koja se dobija destilacijom, jonskom izmenom, reverznom osmozom ili drugim pogodnim postupkom iz vode koja odgovara zahtevima odgovarajućih propisa nadležnih regulatornih tela za vodu za humanu upotrebu (voda za piće) i
- *Prečišćena voda u kontejnerima* (engl. *Purified water in containers*) koja predstavlja prečišćenu vodu „*in bulk*” prenetu u kontejnere, a čuva se pod uslovima koji obezbeđuju zahtevani mikrobiološki kvalitet.

Pregled osnovnih zahteva za fizičko-hemijski i mikrobiološki kvalitet prečišćene vode „*in bulk*” prema Ph. Eur. 9.4, prikazan je u Tabeli III.

### 2.1.2 Visokoprečišćena voda

Visokoprečišćena voda je namenjena za pripremu onih medicinskih proizvoda kod kojih je neophodno koristiti vodu visokog biološkog kvaliteta, izuzev u slučajevima kada se zahteva primena vode za injekcije. Visokoprečišćena voda se dobija iz vode koja odgovara zahtevima nadležnih regulatornih tela za vodu za humanu upotrebu, postupkom dvostruke reverzne osmoze u kombinaciji sa drugim pogodnim postupcima kao što su ultrafiltracija i dejonizacija.

Granice prihvatljivosti prisustva bakterijskih endotoksina, nitrata, teških metala i aluminijuma visokoprečišćene vode su identične granicama za prečišćenu vodu, dok su

zahtevi za provodljivost i mikrobiološku kontaminaciju ove vode rigorozniji, sa graničnim vrednostima koje su identične onima za vodu za injekcije (Tabela III).

U skladu sa odlukom Komisije za Evropsku farmakopeju donetom na 160. zasedanju ovog tela, monografija visokoprečišćene vode je povučena iz Evropske farmakopeje 1. aprila 2019. godine. Ova odluka logična je posledica izmene u monografiji *Voda za injekcije (04/2017:169)*, koja važi od 1. aprila 2017. godine, a koja se odnosi na mogućnost primene i drugih postupaka za dobijanje vode za injekcije, pored postupka destilacije. To praktično znači da je monografija *Visokoprečišćena voda* postala „duplikat” monografije za vodu za injekcije, u pogledu zahteva za kvalitet, te više ne postoji opravdanost za njeno dalje postojanje (12).

### 2.1.3 Voda za injekcije

Voda za injekcije se koristi za pripremu lekova za parenteralnu primenu kao vehikulum (*Voda za injekcije in bulk*) i za rastvaranje, odnosno rekonstituciju ili razblaživanje supstanci ili preparata za parenteralnu primenu (*Sterilisana/Sterilna voda za injekcije*).

- *Voda za injekcije u balku* (engl. *Water for injections in bulk*) se dobija iz vode koja odgovara zahtevima odgovarajućih propisa nadležnih regulatornih tela za vodu za humanu upotrebu (voda za piće) ili iz prečišćene vode. Prema monografiji Ph. Eur. 9.0 *Voda za injekcije (01/2009:0169)*, vodu ovog kvaliteta je bilo moguće dobiti isključivo postupkom destilacije (13). Međutim, izmenama u monografiji za *Vodu za injekcije (04/2017:169)* u prvom dodatku ove farmakopeje (14) štampanom u oktobru 2016. godine, a koji je stupio na snagu u aprilu 2017. godine, predviđena je mogućnost da se *voda za injekcije in bulk* dobija i drugim postupcima prečišćavanja koji su ekvivalentni postupku destilacije (prema efektivnosti prečišćavanja), kao što su jednostruka ili dvostruka reverzna osmoza u kombinaciji sa elektrodejonizacijom, ultrafiltracijom i nanofiltracijom. Na taj način izvršeno je približavanje zahteva Evropske farmakopeje sa zahtevima Američke i Japanske farmakopeje u pogledu prihvatljivih metoda za dobijanje vode za injekcije (Tabela III). Na značaj ove izmene ukazala je i Evropska agencija za lekove (engl. European Medicines Agency, EMA) koja je objavila zvaničan dokument sa pitanjima i odgovorima koji se odnose na mogućnost i način proizvodnje vode za injekcije drugim postupcima, osim postupka destilacije (15). Radna verzija ovog dokumenta pod nazivom „*Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies*” je objavljena već 2016. godine, a finalna usvojena u avgustu 2017. godine. Svrha dokumenta je da posluži kao preliminarni vodič za zainteresovane strane, a prvenstveno proizvođače sterilnih lekova i nadležna

regulatorna tela, do završetka tekuće revizije *Aneksa 1 EU GMP-a* (16). Dokument se poziva na pomenute izmene u monografiji *Voda za injekcije* Ph. Eur. U dokumentu se navodi da je u slučaju primene reverzne osmoze za dobijanje vode za injekcije, posebnu pažnju potrebno posvetiti mikrobiološkom kvalitetu, odnosno svesti na najmanju moguću meru rizik od proliferacije mikroorganizama i/ili mikrobioloških produkata (npr. endo- i egzotoksina) u sistemu za reverznu osmozu, a koji se ne mogu lako detektovati. Potrebno je istaći i da je u revidiranom dokumentu *Aneksa 1 EU GMP-a*, koji je bio dostupan za komentare do 20. marta 2018. navedeno da je vodu za injekcije moguće dobiti i drugim postupcima osim destilacije, poput reverzne osmoze, ultra- i nanofiltracije (16).

- *Sterilna voda za injekcije* (engl. *Sterilised water for injections*) je voda za injekcije *in bulk* prebačena u odgovarajuće kontejnere, zatvorena i sterilisana toplotom pod uslovima koji obezbeđuju da kvalitet odgovara zahtevima za bakterijske endotoksine.

Pregled osnovnih zahteva za fizičko-hemijski i mikrobiološki kvalitet vode za injekcije *in bulk* prikazan je u Tabeli III. Poređenjem podataka predstavljenih u Tabeli III, može se zaključiti da su gornje granice sadržaja oksidabilnih supstanci, nitrata i aluminijuma identične za vodu za injekcije i prečišćenu vodu, ali su zahtevi u pogledu provodljivosti, prisustva endotoksina i mikrobiološke kontaminacije za vodu za injekcije rigorozniji u odnosu na iste za prečišćenu vodu.

**Tabela III** Usporedni pregled osnovnih zahteva Ph. Eur. 9.4 i USP 40 za fizičko-hemijski i mikrobiološki kvalitet prečišćene vode i vode za injekcije i postupaka njihovog dobijanja

**Table III** Comparative overview of Ph. Eur. 9.4. and USP 40 requirements for physicochemical and microbiological quality of Water purified and Water for injection and their production methods

Parametar	Prečišćena voda		Voda za injekcije	
	Ph. Eur. 9.4. <sup>1</sup>	USP 40	Ph. Eur. 9.4. <sup>2</sup>	USP 40
Postupak dobijanja	Destilacija, dejonizacija, reverzna osmoza ili bilo koji drugi pogodan postupak	Destilacija, dejonizacija, reverzna osmoza, filtracija ili drugi pogodan postupak	Destilacija ili proces prečišćavanja koji je ekvivalentan destilaciji (npr. jednostruka ili višestruka reverzna osmoza u kombinaciji sa elektrodejonizacijom, ultrafiltracijom ili nanofiltracijom)	Destilacija ili bilo koji drugi postupak prečišćavanja koji je ekvivalentan ili efikasniji u uklanjanju hemijskih nečistoća i mikroorganizama
Ukupni organski ugljenik (TOC <sup>3</sup> ) ili oksidabilne supstance	≤ 0,5 mg/l	≤ 500 ppb	≤ 0,5 mg/l	≤ 500 ppb
Provodljivost (25 °C)	≤ 5,1 μS/cm	≤ 1,3 μS/cm	≤ 1,3 μS/cm	≤ 1,3 μS/cm
Teški metali <sup>4</sup>	≤ 0,1 ppm	-	-	-
pH <sup>5</sup>	-	-	-	-
Nitrati	≤ 0,2 ppm	-	≤ 0,2 ppm	-
Aluminijum	≤ 10 ppb <sup>6</sup>	-	≤ 10 ppb	-
Mirobiološka kontaminacija	< 100 CFU <sup>7</sup> /ml	≤ 100 CFU/ml	< 10 CFU/100 ml	< 10 CFU/100 ml (preporučeno)
Bakterijski endotoksini	< 0,25 IU/ml <sup>8</sup>	-	< 0,25 IU/ml	< 0,25 IU/ml

<sup>1</sup>Navedeni zahtevi iz Ph. Eur. 9.4 se odnose na prečišćenu vodu „in bulk”.

<sup>2</sup>Navedeni zahtevi iz Ph. Eur. 9.4 se odnose na vodu za injekcije „in bulk”.

<sup>3</sup>engl. *Total Organic Carbon*.

<sup>4</sup>Test za određivanje sadržaja teških metala je uklonjen iz Američke farmakopeje 1996. godine. Međutim, ukoliko voda ispunjava uslove postojećeg testa za provodljivost i ukoliko je dobijena iz vode za humanu upotrebu zahtevanog kvaliteta ispunjavaće i uslove u pogledu prisustva teških metala i nitrata. Prema Ph. Eur. 9.4., ukoliko je ispunjen zahtev za provodljivost vode za injekcije „in bulk”, nije potrebno određivati prisustvo teških metala u prečišćenoj vodi.

<sup>5</sup>Test za određivanje pH vrednosti izbrisan je iz Američke farmakopeje 1998. godine. Međutim, ukoliko voda ispunjava uslove postojećeg testa za provodljivost, njena pH vrednost će biti u opsegu od 5,0 do 7,0, što su i bile granice prihvatljivosti izbrisanog testa.

<sup>6</sup>Ukoliko je namenjena za proizvodnju rastvora za dijalizu.

<sup>7</sup>engl. *Colony Forming Unit* (broj živih mikroorganizama).

<sup>8</sup>Ukoliko je namenjena za proizvodnju rastvora za dijalizu bez adekvatnog postupka za uklanjanje bakterijskih endotoksina.



#### **2.1.4 Voda za izradu ekstrakata**

Voda namenjena za izradu ekstrakata odgovara kvalitetu prečišćene vode „*in bulk*” ili prečišćene vode u kontejnerima ili je voda namenjena za humanu upotrebu kvaliteta koji je ekvivalentan kvalitetu definisanom u Direktivi 98/83/EC o kvalitetu vode za humanu upotrebu (17).

#### **2.1.5 Voda za razblaživanje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu**

Voda za razblaživanje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu se dobija iz vode za piće, destilacijom, reverznom osmozom, jonskom izmenom ili drugim pogodnim postupkom. Proizvodnju, distribuciju i čuvanje ove vode treba izvoditi u uslovima koji minimizuju rizik od hemijske i mikrobiološke kontaminacije. Ova monografija je informativnog karaktera, a analitičke metode koje su opisane u okviru monografije i predloženi limiti su namenjeni za validaciju postupka dobijanja ove vode.

### **2.2 Vode za farmaceutsku upotrebu oficinalne u Američkoj farmakopeji (USP 40)**

Američka farmakopeja vodi opšte poglavlje informativnog karaktera <1231> *Voda za farmaceutsku upotrebu* (engl. *Water for Pharmaceutical Purposes*) koje sadrži informacije o zahtevima za kvalitet voda, zavisno od njihove namene, koji mogu, ali ne moraju biti navedeni u zasebnim monografijama farmakopeje. U ovom poglavlju se takođe navode postupci koji se koriste za poboljšanje kvaliteta vode, validaciju sistema za proizvodnju, distribuciju i skladištenje vode, način uzorkovanja i praćenja hemijskog i mikrobiološkog kvaliteta voda, kao i opis minimalnih zahteva za kvalitet koje treba razmotriti prilikom izbora polazne vode (18).

Kao što je već istaknuto, postoji veći broj voda različitog kvaliteta koje se koriste u farmaceutske svrhe, a neke od njih su opisane u monografijama Američke farmakopeje (engl. *monographed waters*), koje navode podatke o njihovoj nameni, prihvatljivim metodama dobijanja i zahteve za kvalitet. Vode sa monografijama u Američkoj farmakopeji se dele u dve grupe:

- vode „*in bulk*” i para (engl. *Bulk Monographed Waters and Steam*), koje se koriste na mestu njihove proizvodnje i
- sterilne vode (engl. *sterile waters*), koje se proizvode, pakuju i sterilišu u cilju očuvanja mikrobiološkog kvaliteta tokom roka upotrebe (18).

Pored navedenih, postoje i vode koje nemaju monografiju u Američkoj farmakopeji (engl. *nonmonographed waters*), a koje se mogu koristiti u farmaceutske svrhe. Ove vode su „*in bulk*” i imaju deskriptivna imena koja treba da ukažu na njihovu namenu, karakteristike ili postupke dobijanja, a najveći broj ovih voda je namenjen za primenu u analitičke svrhe ili u proizvodnim postupcima.

## **2.2.1 Vode koje imaju monografiju u Američkoj farmakopeji**

### **2.2.1.1 Vode „in bulk” i para**

Vode „in bulk” se uobičajeno proizvode u velikim količinama, primenom složenih sistema za prečišćavanje vode i distribuiraju sistemom cevi do korisničkih mesta na istoj lokaciji. Zahtevi za kvalitet ovih voda navedeni su u odgovarajućim monografijama.

#### **2.2.1.1.1 Prečišćena voda**

Prema Američkoj farmakopeji prečišćena voda se koristi kao ekscipijens u proizvodnji farmaceutskih preparata koji se ne primenjuju parenteralnim putem i u druge farmaceutske svrhe, kao što su čišćenje opreme i površina koje dolaze u kontakt sa ovim preparatima. Voda koja se koristiti za dobijanje prečišćene vode, kao i u Evropskoj farmakopeji, mora da ima kvalitet koji odgovara najmanje kvalitetu vode za piće. U sistemima za dobijanje prečišćene vode koji rade pri ambijentalnim uslovima, posebnu pažnju je potrebno posvetiti riziku od mikrobiološke kontaminacije, te je neophodno vršiti periodičnu sanitaciju ovih sistema i kontinuirano pratiti mikrobiološki kvalitet vode. Farmakopeja navodi da je nakon proizvodnje dozvoljeno pakovanje prečišćene vode namenjene za upotrebu na mestima koja su odvojena od proizvodnog mesta. Za razliku od sterilne prečišćene vode, „bulk” pakovana prečišćena voda ne treba da bude sterilna, ali je potrebno preduzeti sve neophodne mere, da se u tom slučaju prečišćena voda proizvodi, pakuje i čuva na način koji će obezbediti očuvanje zahtevanog mikrobiološkog i hemijskog kvaliteta do trenutka upotrebe (Tabela III). Na hemijski kvalitet može uticati ambalaža, a naročito supstance koje mogu migrirati iz ambalaže (engl. *leachables*) u vodu, a zahtevi za hemijski kvalitet pakovane prečišćene vode su isti kao i za vodu „in bulk”. Na korisniku je da obezbedi da kvalitet ove vode bude u skladu sa njenom namenom.

#### **2.2.1.1.2 Voda za injekcije**

Voda za injekcije se koristi kao ekscipijens za proizvodnju parenteralnih i drugih farmaceutskih preparata sa kontrolisanim sadržajem endotoksina, ali i u druge farmaceutske svrhe, kao što su čišćenje opreme i površina koje dolaze u kontakt sa parenteralnim preparatima. Voda koja se koristiti za dobijanje vode za injekcije, mora da ima kvalitet koji odgovara najmanje kvalitetu vode za piće, a u skladu sa regulativom Američke agencije za zaštitu okoline (engl. *U.S. Environmental Protection Agency*, EPA), Evropske unije, Japana i Svetske zdravstvene organizacije. Voda za injekcije mora odgovarati zahtevima za hemijski kvalitet prečišćene vode i dodatno zahtevu za sadržaj endotoksina. U skladu sa ovom monografijom, dozvoljeno je „bulk” pakovanje vode za injekcije za dalju, komercijalnu upotrebu i za razliku od sterilne vode za injekcije, za „bulk” pakovanu vodu za injekcije ne zahteva se da bude sterilna. Kao što se može videti iz Tabele III, limiti mikrobiološkog opterećenja i endotoksina su

identični onima za Vodu za injekcije „*in bulk*” Evropske farmakopeje. Kao i kod „*bulk*” pakovane prečišćene vode, na hemijski kvalitet „*bulk*” pakovane vode za injekcije može uticati ambalaža, a naročito supstance koje mogu migrirati iz ambalaže, a zahtevi za hemijski kvalitet pakovane vode za injekcije je isti kao i za vodu „*in bulk*” (Tabela III). Na samom korisniku je da obezbedi da kvalitet ove vode bude u skladu sa njenom namenom.

#### **2.2.1.1.3 Voda za hemodijalizu**

U skladu sa nazivom, voda za hemodijalizu se primenjuje u postupku hemodijalize, primarno za razblaženje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu, te prema nameni odgovara vodi za razblaživanje koncentrovanih rastvora za hemodijalizu Evropske farmakopeje. Dobija se iz vode za piće u skladu sa regulativom EPA, koja se dalje prečišćava u cilju smanjenja hemijskog i mikrobiološkog opterećenja. Može se pakovati i čuvati u kontejnerima, koji sprečavaju ulazak bakterija i koji nisu podložni koroziji, niti oslobađaju supstance u kontaktu sa vodom. Voda za hemodijalizu ne sme da sadrži konzervanse niti da se primenjuje u obliku injekcija. Monografija definiše zahteve provodljivost i TOC, koji su identični kao i za prečišćenu i vodu za injekcije (Tabela III), mikrobiološki kvalitet i bakterijske endotoksine. Kao zamena za TOC, za procenu sadržaja organskih jedinjenja, može se koristiti test za oksidabilne supstance.

#### **2.2.1.1.4 Čista para**

Čista para (engl. *Pure Steam*, često označavana i kao *Clean Steam*), se koristi u slučajevima kada para ili njen kondenzat dolaze u direktan kontakt sa proizvodom ili površinama koje su u direktnom kontaktu sa proizvodom, npr. tokom procesa proizvodnje, sterilizacije ili čišćenja, odnosno u slučajevima kada se ne primenjuje odgovarajući postupak za uklanjanje eventualno zaostalih nečistoća koje potiču od pare. Osnovni razlog za primenu čiste pare je sprečavanje kontaminacije proizvoda reziduama pare/rezidualnom parom, te se ona najčešće koristi u postupcima sterilizacije, za zagrevanje rastvora za čišćenje ili proizvoda ili vlaženje prostora koji su u direktnom kontaktu sa proizvodom. Čista para se dobija iz adekvatno pripremljene vode istog kvaliteta kao i voda koja se koristi za dobijanje prečišćene ili vode za injekcije. Poseban rizik za kvalitet čiste pare predstavlja mogućnost mešanja sa polaznom vodom, antikorozivima, reziduama koje nastaju tokom generisanja pare ili potiču iz sistema distribucije.

#### **2.2.1.2 Sterilne vode**

Sterilne vode se dobijaju iz prečišćene ili vode za injekcije koje su prebačene/upakovane u kontejnere, a zatim sterilisane. Ove vode imaju specifičnu namenu na koju ukazuje njihov naziv. Uprkos evidentnim sličnostima u nazivima, farmakopejski zahtevi za kvalitet sterilnih voda se znatno razlikuju od zahteva za vode iz kojih se dobijaju, a zavise od njihove namene.

#### **2.2.1.2.1 Sterilna prečišćena voda**

Sterilna prečišćena voda je prečišćena voda upakovana u odgovarajuće kontejnere, a zatim sterilisana. Koristi se za izradu farmakopejskih farmaceutskih oblika koji se ne primenjuju parenteralnim putem ili u analitičke svrhe, kada se zahteva upotreba prečišćene vode, a nije dostupan validiran sistem za dobijanje prečišćene vode ili je potrebna u malim količinama, gde postoji zahtev za upotrebu sterilne prečišćene vode ili kada se ne vrši adekvatna mikrobiološka kontrola „*bulk*” pakovane prečišćene vode.

#### **2.2.1.2.2 Sterilna voda za injekcije**

Sterilna voda za injekcije je voda za injekcije upakovana u odgovarajuće kontejnere, a zatim sterilisana. Koristi se za *ex tempore* izradu lekova i kao sterilni vehikulum, sredstvo za razblaživanje parenteralnih preparata. Može se koristiti i u druge svrhe, kada se zahteva upotreba prečišćene ili vode za injekcije, ali nije dostupan validiran sistem za njihovu proizvodnju ili su potrebne male količine vode navedenog kvaliteta. Pakuje se u jednodozne kontejnere zapremine ne veće od 1 l.

#### **2.2.1.2.3 Bakteriostatska voda za injekcije**

Bakteriostatska voda za injekcije je sterilna voda za injekcije u koju je dodat jedan ili više pogodnih konzervansa. Koristi se za razblaživanje u izradi određenih parenteralnih preparata, najčešće višedoznih. Pakuje se u jednodozne ili višedozne kontejnere ne veće od 30 ml.

#### **2.2.1.2.4 Sterilna voda za irigaciju**

Sterilna voda za irigaciju je voda za injekcije pakovana u jednodoznim kontejnerima koji omogućavaju brzo izvlačenje sadržaja, ne većim od 1 l, a potom sterilisana. Ne mora da odgovara zahtevima za prisustvo čestičnih nečistoća u injekcijama, te se može koristiti kada specifikacijama nisu definisani zahtevi za opterećenje čestičnim nečistoćama, umesto „*bulk*” prečišćene i vode za injekcije, kada nisu dostupni validirani sistemi za dobijanje ovih voda ili kada su potrebne nešto veće količine sterilne vode za injekcije.

#### **2.2.1.2.5 Sterilna voda za inhalaciju**

Sterilna voda za inhalaciju je voda za injekcije, upakovana i sterilisana, a koja je namenjena za upotrebu u inhalatorima ili za izradu rastvora za inhalaciju. Nije pogodna za parenteralnu primenu, jer je dozvoljeno veće opterećenje endotoksinima (<0,5 IU/ml) u odnosu na sterilnu vodu za injekcije (<0,25 IU/ml).

### **2.2.2 Vode koje nemaju monografiju u Američkoj farmakopeji**

Vode koje nemaju zasebne monografije u Američkoj farmakopeji se najčešće koriste u postupku čišćenja/pranja, sinteze ili kao polazne vode za dalje prečišćavanje

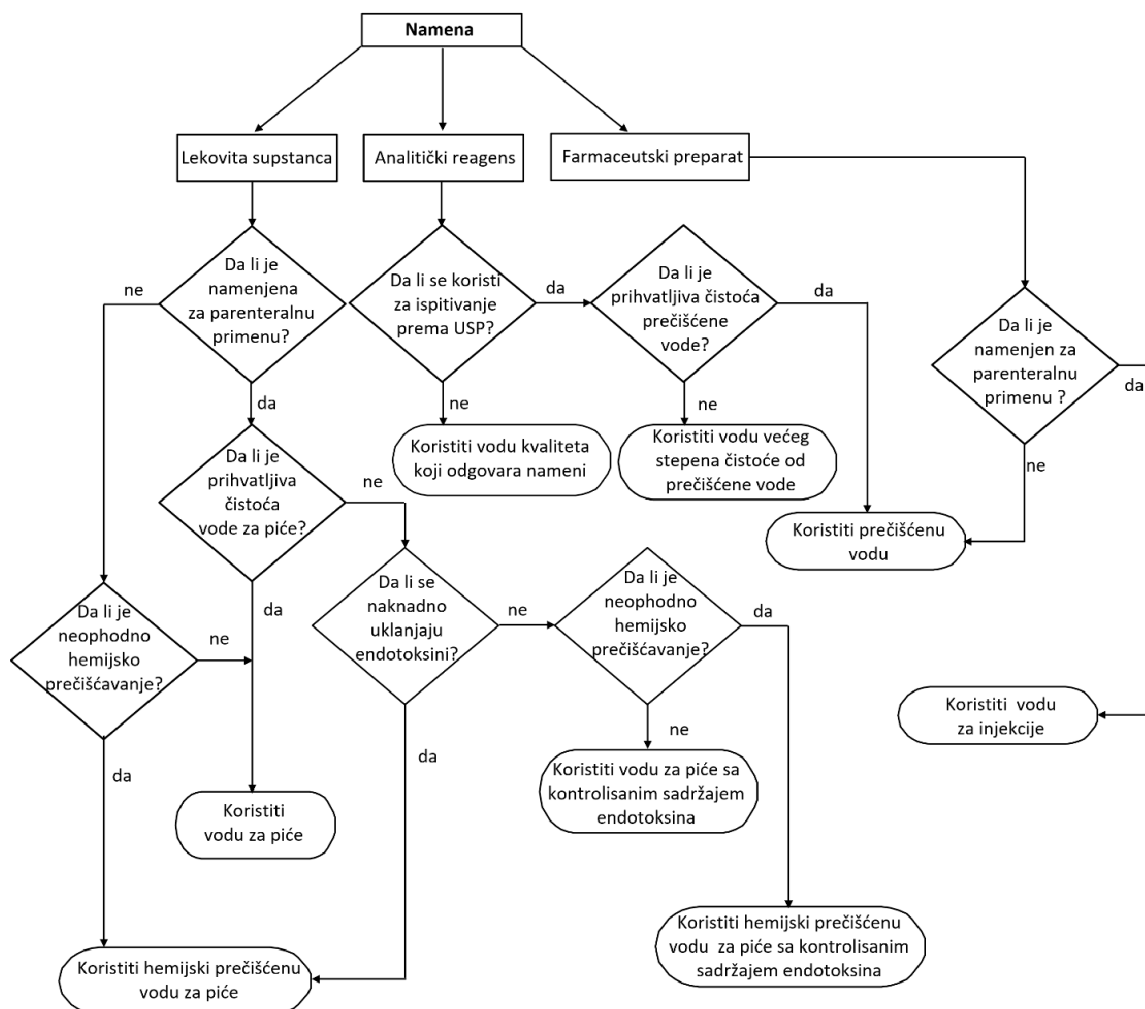
(npr. voda za piće). Kao što se vidi iz Tabele II, ove vode se prema nameni mogu podeliti u dve grupe, vode koje se koriste u postupku proizvodnje i vode koje se koriste u analitičke svrhe.

*Vode koje se koriste u postupku proizvodnje.* U ove vode spadaju voda za piće (engl. *Drinking Water, Potable Water*) i vruća prečišćena voda (engl. *Hot Purified Water*). Kvalitet vode za piće, kao vode za humanu upotrebu, mora da odgovara zahtevima propisa nadležnih regulatornih tela. Ova voda se obično koristi u ranim fazama čišćenja/pranja opreme i površina koje dolaze u kontakt sa proizvodima, a za većinu oficinalnih voda je minimalni zahtevani kvalitet polazne vode upravo onaj koji zadovoljava ova voda, te se kao takva najčešće koristi za dobijanje voda „*in bulk*” za farmaceutske upotrebu. Vruća prečišćena voda je zagrejana na temperaturu manju od 100 °C, najčešće u cilju poboljšanja rastvaranja drugih supstanci koje ulaze u sastav preparata.

*Vode koje se koriste u analitičke svrhe.* Iako se za izradu velikog broja reagenasa, rastvora i indikatora prema Američkoj farmakopeji koristi prečišćena voda, u nekim slučajevima zahteva se primena neke od ovih voda koje su podvrgnute specifičnom postupku prečišćavanja, najčešće u cilju uklanjanja određene vrste nečistoća (npr. amonijak, ugljen-dioksid, kiseonik, olovo i hlor) ili voda u koje su dodati specifični aditivi. Originalni nazivi ovih voda su prikazani u Tabeli II.

### **3. Izbor vode odgovarajućeg kvaliteta za farmaceutske upotrebu**

U opštem poglavlju <1231> *Voda za farmaceutske upotrebe* Američka farmakopeja daje samo grube smernice za izbor vode odgovarajućeg kvaliteta, zavisno od njene namene, u obliku stabla odlučivanja, koje je prikazano na Slici 2. Međutim, dodatne informacije koje mogu pomoći pri izboru vode određenog kvaliteta, zavisno od namene, mogu se pronaći u monografijama ove farmakopeje, ukoliko one postoje, kao i u poglavlju <1231> .



**Slika 2. Izbor vode odgovarajućeg kvaliteta zavisno od njene namene (preuzeto i prilagođeno iz ref. 18)**

**Figure 2. Selection of water for pharmaceutical purposes (adopted from ref. 18)**

Evropska farmakopeja, ukoliko se izuzmu osnovne informacije navedene u monografijama voda, ne daje posebne smernice o izboru vode odgovarajućeg kvaliteta u zavisnosti od namene. Međutim, 2001. godine tadašnja Evropska agencija za procenu medicinskih proizvoda (engl. *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, EMA) usvojila je *Vodič o kvalitetu vode za farmaceutsku upotrebu* (engl. *Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use*), koji se u neizmenjenom obliku primenjuje od juna 2002. godine (19). Svrha ovog dokumenta je da posluži kao

vodič proizvođačima za izbor vode odgovarajućeg kvaliteta u proizvodnji lekovitih supstanci i medicinskih proizvoda za humanu i veterinarsku upotrebu. Vodič, međutim, ne daje smernice za *ex tempore* izradu farmaceutskih preparata, kao ni njihovo razblaživanje ili rekonstituciju neposredno pre primene (npr. praškovi za oralne suspenzije sa antibioticima). Prema ovom vodiču kvalitet vode za farmaceutsku upotrebu definisan je osobinama i namenom finalnog proizvoda, odnosno farmaceutskog preparata i fazom u postupku njegove izrade u kojoj se voda koristi, o čemu će više reči biti u poglavljima 3.3-3.5.

Krajem 2016. i početkom 2017. godine Komitet za humane medicinske proizvode (engl. *Committee for Human Medicinal Products*, CPMP) i Komitet za veterinarske medicinske proizvode (*Committee for Veterinary Medicinal Products*, CVMP) su usvojili dokument kojim se definišu predlozi za izmene ovog vodiča pod nazivom *Concept paper on the need for revision of note for guidance on quality of water for pharmaceutical use (H+V)*, a koji je bio otvoren za komentare do juna 2017. godine (20). Razlog za pokretanje postupka izmene ovog vodiča je usklađivanje sa značajnim izmenama u Evropskoj farmakopeji, od kojih je najznačajnija već pomenuta izmena u monografiji *Voda za injekcije*, kojom se predviđa mogućnost dobijanja vode ovog kvaliteta i drugim postupcima, ekvivalentnim destilaciji. Dodatni razlozi za izmene su i najavljeno brisanje monografije *Visokoprečišćena voda*, a koje je direktna posledica gore pomenute izmene u monografiji *Voda za injekcije*, kao i uvođenje monografije *Voda za pripremu ekstrakata*. Radna verzija izmenjenog Vodiča je objavljena sredinom novembra 2018. i ostaće dostupna za komentare do maja 2019. godine (21).

### **3.1 Zahtevi za kvalitet vode kao ekscipijensa prisutnog u finalnoj formulaciji**

Kvalitet vode kao ekscipijensa u finalnoj formulaciji farmaceutskog preparata je pre svega određen njenom namenom, odnosno načinom/putem primene. Kao što se može videti iz Tabele IV, shodno važećem vodiču, ali i radnoj verziji izmenjenog vodiča, minimalni zahtevani kvalitet vode za nesterilne farmaceutske preparate je kvalitet koji odgovara prečišćenoj vodi (19,21). Izuzetak su rastvori za nebulizaciju koji se koriste u terapiji specifičnih oboljenja, poput cistične fibroze, kod kojih se zahteva upotreba vode za injekcije ili sterilne visokoprečišćene vode, odnosno prema radnoj verziji izmenjenog vodiča isključivo vode za injekcije.

**Tabela IV** Zahtevi za kvalitet vode u finalnoj formulaciji nesterilnih farmaceutskih preparata (19,21)

**Table IV** Requirements for quality of water in final formulation of non-sterile pharmaceutical preparations (19,21)

Nesterilni farmaceutski preparati	Minimalno prihvatljiv kvalitet vode	
	Važeći Vodič (19)	Radna verzija izmenjenog Vodiča (21)
Vakcine za neparenteralnu primenu	-	Prečišćena voda <sup>3</sup>
Oralni preparati	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Rastvori za nebulizaciju	Prečišćena voda <sup>1</sup>	Prečišćena voda <sup>4</sup>
Dermalni preparati	Prečišćena voda <sup>2</sup>	Prečišćena voda <sup>2</sup>
Preparati za nos/uho	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Rektalni/vaginalni preparati	Prečišćena voda	Prečišćena voda

<sup>1</sup>U određenim slučajevima zahteva se da ovi preparati budu sterilni i apirogeni (npr. cistična fibroza), kada je potrebno koristiti vodu za injekcije ili sterilisanu visoko prečišćenu vodu.

<sup>2</sup>U pojedinim veterinarskim preparatima, kada je to opravdano i odobreno, moguće je koristiti vodu za piće, uzimajući u obzir mogućnost varijacije u hemijskom i mikrobiološkom kvalitetu

<sup>3</sup>Preporučuje se upotreba vode za injekcije u cilju obezbeđenja bezbednosti i kvaliteta proizvoda ukoliko nije drugačije opravdano (npr. upotreba prečišćene vode za neke nesterilne vakcine za neparenteralnu primenu u veterini može biti prihvatljiva).

<sup>4</sup>U određenim slučajevima zahteva se da ovi preparati budu sterilni i apirogeni (npr. cistična fibroza), kada je potrebno koristiti vodu za injekcije.

Prečišćena voda prihvatljiva je kao ekscipijens i u finalnoj formulaciji sterilnih preparata koji se ne primenjuju parenteralnim putem, poput dermalnih, oftalmoloških, nazalnih i preparata za uši. Međutim, proizvođači se često u cilju smanjenja rizika za izradu ovih preparata odlučuju za primenu vode za injekcije. Kod ovih preparata do sada je bilo moguće koristiti i visokoprečišćenu vodu, koja je kao voda većeg stepena čistoće u odnosu na prečišćenu vodu predstavljala dobru alternativu vodi za injekcije. Za izradu parenteralnih preparata, rastvora za peritonealnu dijalizu, hemofiltraciju, hemodijafiltraciju i irigaciju koristi se isključivo voda za injekcije (Tabela V).



**Tabela V** Zahtevi za kvalitet vode u finalnoj formulaciji sterilnih farmaceutskih preparata (19,21)

**Table V** Requirements for quality of water in final formulation of non-sterile pharmaceutical preparations (19,21)

Sterilni farmaceutski preparati	Minimalno prihvatljiv kvalitet vode	
	Važeći Vodič (19)	Radna verzija izmenjenog Vodiča (21)
Biološki preparati (uključujući vakcine i preparate za naprednu terapiju)	-	Voda za injekcije
Parenteralni preparati	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Oftalmološki preparati	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Rastvori za hemofiltraciju	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Rastvori za hemodijalizu	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Rastvori za peritonealnu dijalizu	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Rastvori za irigaciju	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Preparati za nos/uho	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Preparati za kožu	Prečišćena voda	Prečišćena voda

### 3.2 Zahtevi za kvalitet vode koja se koristi u proizvodnji lekovitih supstanci i farmaceutskih preparata, a koja nije prisutna u finalnoj formulaciji

Zahtevi za kvalitet vode koja se koristi u postupku proizvodnje lekovitih supstanci i farmaceutskih preparata, a koja nije prisutna u finalnoj formulaciji, definišu se na osnovu faze proizvodnog postupka u kome se voda koristi, dalje obrade, odnosno kasnijih faza proizvodnog procesa i prirode finalnog proizvoda (19,21). Tako je npr. za proizvodnju lekovitih supstanci, moguće koristiti vodu za piće, ali samo ukoliko ne postoje zahtevi da lekovita supstanca i preparat u čiji sastav ulazi budu sterilni ili apirogeni (Tabela VI). Međutim, ukoliko postoji zahtev da lekovita supstanca bude sterilna, a ne ulazi u sastav parenteralnih preparata, ili pak ne postoji zahtev da bude sterilna, ali ulazi u sastav sterilnih preparata koji se ne primenjuju parenteralnim putem, za finalno izolovanje i prečišćavanje koristi se prečišćena voda ili voda višeg kvaliteta. Za finalno izolovanje i prečišćavanje nesterilne lekovite supstance namenjene za izradu parenteralnih preparata, neophodno je koristiti prečišćenu vodu čiji sadržaj endotoksina ne prelazi 0,25 IU/ml uz kontrolu prisustva određenih mikroorganizama. Najrigorozniji zahtev za kvalitet vode u proizvodnji lekovitih supstanci odnosi se na vodu koja se koristi za izolovanje i prečišćavanje lekovitih supstanci koje moraju da budu sterilne i apirogene i bioloških aktivnih supstanci koje ulaze u sastav parenteralnih preparata, a koja mora odgovarati kvalitetu vode za injekcije (19,21).

**Tabela VI** Zahtevi za kvalitet vode koja se koristi u proizvodnji lekovitih supstanci (19,21)**Table VI** Requirements for quality of water used during manufacture of active pharmaceutical ingredients (19,21)

Proizvodni proces	Zahtevi za proizvod	Minimalno prihvatljiv kvalitet vode	
		Važeći Vodič (19)	Radna verzija izmenjenog Vodiča (21)
Sinteza svih intermedijera lekovite supstance (l.s.) pre finalnog izolovanja i prečišćavanja	Ne postoje zahtevi za sterilnost ili apirogenost l.s. ili finalnog proizvoda u čiji će sastav ova l.s. ulaziti	Voda za piće <sup>1</sup>	Voda za piće <sup>1</sup>
Fermentacioni medijumi	Ne postoje zahtevi za sterilnost ili apirogenost l.s. ili finalnog proizvoda u čiji će sastav ova l.s. ulaziti	Voda za piće <sup>1</sup>	-
Fermentacioni medijumi	l.s. se koristi za sintezu drugih hemijskih entiteta (npr. polusintetske l.s., antibiotici)	-	Voda za piće <sup>1</sup>
Fermentacioni medijumi i medijumi ćelijskih kultura	L.s. se koristi u proizvodnji bioloških preparata (npr. vakcine i rekombinantni biološki proizvodi)	-	Voda za piće
Ekstrakcija iz biljaka	Ne postoje zahtevi za sterilnost ili apirogenost l.s. ili finalnog proizvoda u čiji će sastav ova l.s. ulaziti	Voda za piće <sup>2</sup>	Voda za izradu ekstrakata
Finalna izolacija i prečišćavanje	Ne postoje zahtevi za sterilnost ili apirogenost l.s. ili finalnog proizvoda u čiji će sastav ova l.s. ulaziti	Voda za piće <sup>1</sup>	Voda za piće <sup>1</sup>
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. nije sterilna, ali je namenjena za primenu u sterilnom, neparenteralnom preparatu	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. nije sterilna, ali je namenjena za izradu nesterilnih vakcina za neparenteralnu primenu	-	Prečišćena voda
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. je sterilna, ali nije namenjena za parenteralnu primenu	Prečišćena voda	Prečišćena voda
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. nije sterilna, ali je namenjena za primenu u sterilnom, parenteralnom preparatu	Prečišćena voda, limit za endotoksine (0,25 EU/ml) i kontrola određenih mikroorganizama	Prečišćena voda <sup>3</sup>
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. je sterilna i apirogena	Voda za injekcije	Voda za injekcije
Finalna izolacija i prečišćavanje	L.s. (biološka) je nesterilna, u rastvoru namenjena za primenu u sterilnom parenteralnom preparatu	-	Voda za injekcije
Finalno prečišćavanje	L.s. (biološka) je namenjena za parenteralnu primenu	-	Voda za injekcije

<sup>1</sup>Kada postoje tehnički zahtevi za vodom veće hemijske čistoće koristi se prečišćena voda.

<sup>2</sup>Potrebno je dokazati da potencijalne varijacije u kvalitetu vode, a posebno u pogledu prisustva minerala, neće uticati na sastav ekstrakta

<sup>3</sup>Potrebno je ispuniti zahteve specifikacije u pogledu sadržaja endotoksina i specifičnih mikroorganizama u skladu sa zahtevima Ph. Eur. za aktivnu supstancu

Voda koja se koristi za izradu farmaceutskih preparata iz kojih se uklanja u nekoj od kasnijih faza proizvodnog postupka (npr. sušenje u fluidizacionim sušnicama, nesterilna liofilizacija) treba da odgovara najmanje kvalitetu prečišćene vode (19,21). Izuzetak je voda koja se koristi u proizvodnom procesu pre sterilne liofilizacije, koja mora da odgovara kvalitetu vode za injekcije (Tabela VII).

**Tabela VII** Zahtevi za kvalitet vode koja se koristi u proizvodnji farmaceutskih preparata, a koja nije prisutna u finalnoj formulaciji (19,21)

**Table VII** Requirements for quality of water used during manufacturing of pharmaceutical preparations which is not present in the final formulation (19,21)

<b>Proizvodni proces tokom koga se koristi voda koja se naknadno uklanja</b>	<b>Minimalno prihvatljiv kvalitet vode<sup>1</sup></b>
Granulacija	Prečišćena voda <sup>2</sup>
Oblaganje tableta	Prečišćena voda
Koristi se u formulaciji pre uklanjanja nesterilnom liofilizacijom	Prečišćena voda
Koristi se u formulaciji pre uklanjanja sterilnom liofilizacijom	Voda za injekcije

<sup>1</sup>Identični zahtevi za kvalitet su navedeni u radnoj verziji izmenjenog Vodiča (21)

<sup>2</sup>U proizvodnji nekih veterinarskih preparata, poput granuliranih koncentrata, može biti prihvatljiva upotreba vode za piće, kada je to opravdano i odobreno, uzimajući u obzir mogućnost varijacije u hemijskom i mikrobiološkom kvalitetu

### **3.3 Zahtevi za kvalitet vode kao sredstva za pranje i ispiranje opreme, kontejnera i zatvarača**

Kvalitet vode koja se koristi za pranje i ispiranje opreme, kontejnera, odnosno ambalaže određuje se na osnovu faze pranja i ispiranja i vrste preparata, odnosno njegove namene. Generalno, za finalno ispiranje se koristi voda najmanje istog ili većeg kvaliteta u odnosu na kvalitet vode koja se koristi u procesu proizvodnje preparata. Tako je npr. za početno ispiranje opreme/kontejnera za proizvodnju/pakovanje nesterilnih preparata potrebno koristiti vodu za piće, dok se za finalno ispiranje koristi prečišćena voda (Tabela VIII). Za početno ispiranje opreme/kontejnera za proizvodnju/pakovanje sterilnih preparata potrebno je koristiti prečišćenu vodu, dok se za finalno ispiranje koristi voda za injekcije. Izuzetak su sterilni preparati koji se ne primenjuju parenteralno, kod kojih je moguće finalno ispiranje prečišćenom vodom, ali samo ukoliko je voda ovog kvaliteta korišćena i za proizvodnju ovih preparata.

**Tabela VIII**    Zahtevi za kvalitet vode koja se koristi za pranje i ispiranje (19,21)  
**Table VIII**    Requirements for quality of water used for cleaning and rinsing (19,21)

Faza čišćenja/ispiranja opreme, kontejnera i zatvarača	Vrsta proizvoda	Minimalno prihvatljiv kvalitet vode <sup>1</sup>
Početno ispiranje	Intermedijeri ili l.s.	Voda za piće
Finalno ispiranje	L.s.	Isti kvalitet kao i kvalitet vode koja se koristi u proizvodnji l.s.
Početno ispiranje, uključujući pranje opreme u mestu, kontejnera i zatvarača, ukoliko je moguće	Nesterilni farmaceutski preparati	Voda za piće
Finalno ispiranje, uključujući pranje opreme u mestu, kontejnera i zatvarača, ukoliko je moguće	Nesterilni farmaceutski preparati	Prečišćena voda ili voda istog kvaliteta kao i voda koja se koristi za proizvodnju farmaceutskog preparata, ukoliko je višeg kvaliteta od prečišćene vode
Početno ispiranje <sup>2</sup> , uključujući pranje opreme u mestu, kontejnera i zatvarača, ukoliko je moguće	Sterilni farmaceutski preparati	Prečišćena voda
Finalno ispiranje <sup>3</sup> , uključujući pranje opreme u mestu, kontejnera i zatvarača, ukoliko je moguće	Sterilni neparenteralni farmaceutski preparati	Prečišćena voda ili voda istog kvaliteta kao i voda koja se koristi za proizvodnju med. proizvoda, ukoliko je većeg kvaliteta od prečišćene vode
Finalno ispiranje <sup>3</sup> , uključujući pranje opreme u mestu, kontejnera i zatvarača, ukoliko je moguće	Sterilni parenteralni farmaceutski preparati	Voda za injekcije

<sup>1</sup>Identični zahtevi za kvalitet su navedeni u radnoj verziji izmenjenog Vodiča (21)

<sup>2</sup>Neki kontejneri, poput plastičnih kontejnera za kapi za oči ne zahtevaju početno ispiranje, iako to može dovesti do povećanog čestičnog onečišćenja. U pojedinim slučajevima, poput procesa formiranja-punjenja-zatapanja (engl. *blow-fill-seal*) ispiranje nije moguće.

<sup>3</sup>Ukoliko se oprema suši nakon ispiranja razblaženim deterdžentima i/ili razblaženim alkoholom, razblaživanje se vrši vodom istog kvaliteta kao i voda koja se koristi za finalno ispiranje.

#### 4. Zahtevi Dobre proizvođačke prakse za vodu i sisteme za proizvodnju, čuvanje i distribuciju vode

Značaj kvaliteta vode za primenu u proizvodnji lekova prepoznat je i u *Smernicama Dobre proizvođačke prakse* u Republici Srbiji i Evropskoj uniji (u daljem tekstu *Smernice DPP*) (22,23). Zahtevi *Smernica DPP* koji se odnose na sistem za dobijanje, čuvanje i distribuciju vode, ukazuju da je ovaj sistem prepoznat kao kritični pomoćni sistem, poput sistema za grejanje, ventilaciju i kondicioniranje vazduha. Ovi zahtevi sadržani su u sledećim poglavljima prvog dela *Smernica DPP*: 1. *Upravljanje*

kvalitetom, 3. *Prostorije i oprema*, 5. *Proizvodnja* i 6. *Kontrola kvaliteta*, kao i aneksima: 1. *Proizvodnja sterilnih lekova*, 6. *Proizvodnja medicinskih gasova*, 9. *Proizvodnja tečnih farmaceutskih oblika, krema i masti* i 15. *Kvalifikacija i validacija*. Opšti zahtevi DPP se odnose na sprovođenje kvalifikacije sistema za vodu, sanitacije u cilju smanjenja rizika od mikrobiološke kontaminacije, postupanje sa otpadnim vodama u cilju smanjenja rizika od unakrsne kontaminacije, praćenje i kontrolu kvaliteta vode.

S obzirom na potencijalni rizik koji mikrobiološka kontaminacija, odnosno neodgovarajući mikrobiološki kvalitet vode može predstavljati po zdravlje, posebno se ističu mere za prevenciju mikrobiološke kontaminacije, do koje može doći usled neadekvatnog postupka prečišćavanja, čuvanja i/ili distribucije vode. Iako je sadržaj potencijalnih nutrijenasa u sistemima za proizvodnju, čuvanje i distribuciju vode izrazito nizak, pojedine bakterijske vrste razvile su izuzetnu sposobnost preživljavanja, čak i razmnožavanja u takvom okruženju. Neke bakterijske vrste imaju sposobnost adhezije za unutrašnje površine pomenutih sistema obrazujući filmove sačinjene od bakterijskih ćelija, njihovih metabolita, ali i nutrijenasa koji mogu poticati iz vode i od mrtvih mikroorganizama (npr. usled neadekvatne sanitacije) (8). Vremenom ove bakterije proizvode egzopolisaharide koji pojačavaju adheziju za površinu sistema, ali i njihovu međusobnu povezanost, delujući kao svojevrsna zaštitna barijera (ograničavaju i/ili usporavaju prodor antimikrobnih agenasa). Ovakve strukture nazivaju se biofilmovi, a najčešće ih formiraju Gram-negativne bakterije. Jednom formiran biofilm veoma teško se uklanja, te su preventivno delovanje i periodična sanitacija (hemijska ili termalna) od ključnog značaja za očuvanje mikrobiološkog kvaliteta vode (8). Najčešći uzročnici mikrobiološke kontaminacije u sistemima za prečišćenu vodu i vodu za injekcije su bakterije rodova *Ralstonia*, *Burkholderia*, *Pseudomonas*, *Flavimonas* i *Moraxella* (24).

Pomenuti rizici po mikrobiološki kvalitet proizvoda, a koji se dovode u vezu sa mikrobiološkim kvalitetom vode koja se koristi u postupku proizvodnje, posebno su prepoznati u proizvodnji sterilnih (*Aneks 1*), i tečnih, odnosno polučvrstih preparata (*Aneks 9*). *Aneks 1* zahteva da sistemi za prečišćavanje i distribuciju vode budu dizajnirani, izrađeni i održavani tako da se obezbedi pouzdano snabdevanje vodom odgovarajućeg kvaliteta (25). Zahteva se i da ovi sistemi ne rade preko definisanog kapaciteta, jer bi to moglo ugroziti kvalitet vode, a kao dodatna mera za smanjenje rizika od mikrobiološke kontaminacije, zahteva se da voda neprekidno cirkuliše na temperaturi iznad 70 °C. Zahteva se i redovno praćenje kvaliteta polazne i prečišćene vode, praćenje rada opreme koja se koristi za prečišćavanje vode i dokumentovanje svih ovih aktivnosti.

Predložena verzija revidiranog *Aneksa 1*, (26) sadrži zasebnu celinu posvećenu zahtevima za sisteme za vodu. Pored osnovnih zahteva koje sadrži i trenutno važeći *Aneks 1*, a koji se odnose na validaciju/kvalifikaciju, dezinfekciju, sanitaciju i održavanje sistema, navodi se da proizvedena voda mora da bude farmakopejskog

kvaliteta, kao i da se voda za injekcije proizvodi iz prečišćene vode, postupcima destilacije ili reverznom osmozom u kombinaciji sa drugim postupcima, poput ultra- ili nanofiltracije. Potrebno je kontinuirano pratiti prisustvo organskih materija (TOC) i provodljivost proizvedene vode za injekcije. Za proizvodnju pare za sterilizaciju neophodno je koristiti vodu čiji kvalitet odgovara najmanje kvalitetu prečišćene vode sa niskim sadržajem endotoksina, dok je prisustvo aditiva u ovoj pari dozvoljeno samo u stepenu koji neće imati za posledicu kontaminaciju proizvoda ili opreme. Pored toga, u revidiranom tekstu Aneksa 1, navodi se zahtev i da sistemi za vodu treba da budu dizajnirani tako da je rizik od mikrobiološke kontaminacije sveden na minimum, što između ostalog podrazumeva, turbulentan protok vode kroz sistem, izbegavanje slepih završetaka i odgovarajući nagib cevi kako bi bilo moguće potpuno isušivanje. Sterilizacija i periodično testiranje integriteta filtera u sistemima za vodu su takođe obaveze proizvođača. U slučaju probijanja akcionih limita u pogledu kvaliteta vode od proizvođača se zahteva da sprovede istragu uzroka i posledica (engl. *root cause investigation*) i procenu rizika.

## **5. Preporuke za čuvanje voda za farmaceutsku upotrebu u malim količinama**

U farmakopejama se ne navode konkretni uslovi čuvanja voda i njihovi rokovi upotrebe, nego se generalno zahteva da se vode čuvaju na način koji će obezbediti očuvanje zahtevanog kvaliteta do trenutka njihove upotrebe. Na ovaj način se ostavlja mogućnost da se u praksi rokovi upotrebe definišu u zavisnosti od kvaliteta vode, vrste ambalaže, ali i uslova čuvanja. U stručnoj literaturi je moguće naći preporuke koje se odnose na rokove upotrebe i uslove/način čuvanja voda u manjim količinama, odnosno u okruženju koje nije opremljeno namenskim sistemima za čuvanje i distribuciju vode (npr. apoteke). U nemačkoj stručnoj literaturi se može pronaći podatak da prečišćenu vodu koja se koristi za izradu farmaceutskih preparata ne bi trebalo čuvati duže od 24 časa, uz preporuku čuvanja u sterilisanoj ambalaži (27). Primer preporuka za čuvanje vode za izradu nesterilnih farmaceutskih preparata, prikazan je u Tabeli IX, uz napomenu da nije reč o regulatornim zahtevima (28). Na osnovu prikazanih podataka može se zaključiti da je pri definisanju roka upotrebe potrebno razmotriti više faktora, kao što su zahtevani kvalitet vode, postupak dobijanja, ambalaža i uslovi čuvanja.

**Tabela IX** Preporuke za čuvanje vode za izradu nesterilnih farmaceutskih preparata (28)**Table IX** Recommendations for storage of water for non-sterile preparations (28)

Postupak dobijanja i način čuvanja	Temperatura skladištenja	Rok upotrebe
Destilacija		
Zatvorena boca	2-8 °C	2 nedelje
Boca nakon prvog otvaranja	15-25 °C	24 h
Prihvatni/sabirni sud iz koga se voda prenosi u boce	15-25 °C	24 h
Dejonizacija i prokuvavanje	15-25 °C	24 h
Dejonizacija i membranska filtracija	15-25 °C	koristiti odmah
Sterilna prečišćena voda		
Zatvorena boca	15-25 °C	3 godine
Boca nakon prvog otvaranja	15-25 °C	24 h
Sterilna voda za injekcije		
Zatvorena boca, sterilisana	2-30 °C	3 godine
Boca nakon prvog otvaranja	2-30 °C	24 h

## 6. Zaključak

Zahvaljujući bezbednosti, rasprostranjenosti, specifičnim fizičko-hemijskim osobinama i relativno niskoj ceni, voda je nezamenjiva kao ekscipijens u farmaceutskim preparatima, sredstvo za proizvodnju lekovitih supstanci i analitičkih reagenasa, ekstrakciju, čišćenje, pranje i razmenu toplote u farmaceutskoj industriji. Zahtevi za fizičko-hemijski i mikrobiološki kvalitet voda koje se koriste u farmaceutskoj industriji značajno variraju, u zavisnosti od njihove namene, odnosno rizika koje nečistoće prisutne u njima mogu predstavljati po finalni proizvod i konačno po zdravlje pacijenta.

Primena vode u farmaceutskoj industriji povlači za sobom povećan rizik od mikrobiološke kontaminacije, te su zahtevi regulatornih tela prvenstveno fokusirani na preduzimanje mera u cilju smanjenja ovog rizika. Regulatorni zahtevi za kvalifikaciju i kontinuirano praćenje rada sistema za proizvodnju, čuvanje i distribuciju vode, kao i samog kvaliteta vode, takođe su od ključnog značaja za obezbeđenje kvaliteta finalnih proizvoda.

Dugo očekivane izmene regulative u ovoj oblasti posledica su prvenstveno uvođenja nedestilacionih postupaka (reverzna osmoza u kombinaciji sa drugim postupcima) za dobijanje vode za injekcije u istoimenu monografiju Evropske farmakopeje. Ova velika izmena je samo jedan u nizu koraka harmonizacije propisa u

zemljama Evropske unije i Sjedinjenim Američkim Državama, koja za posledicu ima najavljeno povlačenje monografije *Visokoprečišćena voda* i usklađivanje povezanih propisa i smernica, uključujući i Aneks 1 *Smernica DPP, Vodiča o kvalitetu vode za farmaceutsku upotrebu* i dr.

## 7. Literatura

1. The United States Pharmacopoeia (USP 40–NF 35), Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2017.
2. World Health Organisation. Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use. WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 2, 2012.
3. Water - Structure and Properties [Internet]. A Level Biology Revision Resources & Practice Questions [cited 2019 Apr 15]. Available from: <https://alevelbiology.co.uk/notes/water-structure-properties/>
4. Stumm W, Morgan JJ. Aquatic chemistry: chemical equilibria and rates in natural waters. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.
5. Dubash D, Shah U. Water. In: Rowe RC, Sheskey PJ, editors. Handbook of Excipients, 6th Ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 766-770.
6. Fahr A. Voigt's Pharmaceutical Technology, 1<sup>st</sup> Ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2018. p. 163-173.
7. Aulton M. E. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5th Ed. London: Elsevier; 2018.
8. Shnyder L. Water for Pharmaceuticals. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3<sup>rd</sup> Ed. London: Informa Healthcare; 2007. p. 4039-4048.
9. The European Pharmacopoeia – Supplement 9.4, Strasbourg: Council of Europe, 2017.
10. World Health Organization. The International Pharmacopoeia 7th ed, Geneva: World Health Organization, Dept. of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies, 2017.
11. Jugoslovenska farmakopeja 2000, Beograd, Srbija, Savremena administracija, 2000.
12. Monograph for Water, highly purified (1927) to be suppressed from the European Pharmacopoeia [Internet]. European Pharmacopoeia Commission, Strasbourg [cited 2018 Okt 10]. Available from: <https://www.edqm.eu/en/news/monograph-water-highly-purified-1927-be-suppressed-european-pharmacopoeia>.
13. The European Pharmacopoeia 9th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2016.
14. The European Pharmacopoeia – Supplement 9.1, Strasbourg, France: Council of Europe, 2016.
15. European Medicines Agency. Questions and answers on production of water for injections by non-stillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies. London, 2017.
16. European Commission. EU GMP Annex 1 Revision: Manufacture of Sterile Medicinal Products (Consultation Document). Brussels, 2018.



17. The Council of the European Union. Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption. Brussels, 1998.
18. <1231> Water for pharmaceutical purposes. The United States Pharmacopoeia (USP 40–NF 35), Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2017.
19. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use. London, 2002.
20. European Medicines Agency. Concept paper on the need for revision of note for guidance on quality of water for pharmaceutical use (H+V). London, 2017.
21. European Medicines Agency. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use (draft). Amsterdam, 2018.
22. Smernice Dobre proizvođačke prakse Službeni glasnik RS 97/2017.
23. European Commission. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Part I - Basic Requirements for Medicinal Products. Brussels, Latest revision: 2014.
24. Sandle T. Characterizing the Microbiota of a Pharmaceutical Water System-A Metadata Study. SOJ Microbiol. Infect. Dis. 2015;3(2): 1-8.
25. European Commission. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version), Brussels, 2008.
26. European Commission. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products (draft), Brussels, 2017.
27. Bergmann M, Schlegel L, Schubert M, Tawab M. Wasser in der Pharmazie Die Qualität entscheidet. Pharmaceutische Zeitung, 2014; 34.
28. Bowman R, Bateman R. Raw Materials. In: Yvonne Bouwman-Boer, V'lain Fenton-May, Paul Le Brun, editors. Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products, KNMP and Springer International Publishing Switzerland; 2015. p. 463-500.

# **Water for pharmaceutical use – importance, types and quality requirements**

**Bojan Čalija<sup>\*</sup>, Danina Krajišnik, Jela Milić**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

<sup>\*</sup> Corresponding author: Tel. +381 11 3951-363,  
e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Owing to its safety, wide distribution, and unique physicochemical properties, water is indispensable in pharmaceutical industry as excipient, solvent for extraction, production of active ingredients and analytical reagents, cleaning and heat-transfer agent. Various water types are used for production of pharmaceutical preparations and the water quality requirements depend on characteristics and use of final pharmaceutical preparation and production stage at which is water used.

This paper summarizes regulatory requirements related to water for pharmaceutical use and systems for water production, storage and distribution in pharmaceutical industry, with focus on current regulation changes in this field. An overview on types of water for pharmaceutical use is provided, especially that official in The European and The United States Pharmacopoeia, including their quality requirements, usage and production methods.

**Keywords:** purified water, water for injections, water quality, water purification systems

---