

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС
УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**

ТКП 436-2012 (02041)

**Производство лекарственных средств
АТТЕСТАЦИЯ СИСТЕМ ВОДОПОДГОТОВКИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
АТЭСТАЦЫЯ СІСТЭМ ПАДРЫХТОЎКІ ВАДЫ**

Издание официальное

**Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь**

Минск

Ключевые слова: система водоподготовки, аттестация, предел, отбор проб, качество, оборудование

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Научно-производственным республиканским унитарным предприятием «ЛОТИОС» ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 ноября 2012 г. № 88

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ (с отменой МУ 09140.05-2004)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

Содержание

Введение.....	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки.....	1
3 Термины и определения	1
4 Общие положения.....	2
5 Аттестация систем водоподготовки	2
6 Мониторинг систем водоподготовки	6
7 Документация.....	7
8 Отбор проб и проведение измерений.....	7
9 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер.....	8
Приложение А (справочное) Основные показатели воды, контролируемые в системе водоподготовки при аттестации	10
Библиография.....	12

Введение

Цель аттестации системы водоподготовки заключается в документированном подтверждении того, что оборудование системы подготовки, хранения и распределения воды функционирует согласованно (как целостная система) при эксплуатации в заданных рабочих режимах и постоянно обеспечивает объем и воспроизводимое качество воды, необходимой для фармацевтического производства.

Аттестация систем водоподготовки является одной из самых сложных и самых длительных работ по валидации, выполняемых в фармацевтическом производстве. Системы водоподготовки должны аттестовываться до ввода их в эксплуатацию и затем оставаться в аттестованном состоянии на протяжении всего срока службы. Особое внимание следует уделять поддержанию микробиологической чистоты воды из-за высокого риска контаминации системы и образования биопленки.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики обобщен современный отечественный и зарубежный опыт аттестации систем водоподготовки в целях обеспечения качества лекарственных средств.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

**Производство лекарственных средств
АТТЕСТАЦИЯ СИСТЕМ ВОДОПОДГОТОВКИ**
**Вытворчасць лекавых сродкаў
АТЭСТАЦЫЯ СІСТЭМ ПАДРЫХТОЎКІ ВАДЫ**

Manufacture of medicinal products
Qualification of water systems

Дата введения 2013–03–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает общие требования к аттестации систем водоподготовки в фармацевтическом производстве в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Требования технического кодекса применимы к оборудованию для получения, хранения и распределения нерасфасованной воды очищенной, воды для инъекций и воды высокоочищенной.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические кодексы:

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 429-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки воды для фармацевтических целей

ТКП 434-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства нестерильных лекарственных средств

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие технических нормативных правовых актов в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА) по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в ТКП 030, [1], а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 колониеобразующие единицы; КОЕ: Число живых микроорганизмов, определяемое по проросшим единичным колониям на плотных питательных средах, содержащееся в определенных объемах исследуемых проб.

3.2 LAL-тест: Испытание, предназначенное для определения содержания бактериальных эндотоксинов в воде для инъекций, водных растворах парентеральных лекарственных средств.

3.3 пирогены: Вещества вызывающие повышение температуры при парентеральном введении млекопитающему.

3.4 санитарная обработка: Совокупность процедур очистки и стерилизации, обеспечивающих состояние системы, гарантирующее сохранение показателей качества воды в установленных пределах.

3.5 спецификация требований пользователя (user requirement specification; URS): Внутренний документ пользователя, подробно описывающий требования, которым должно соответствовать закупаемое оборудование.

Примечание – Разрабатывается с целью определения важных компонентов, критических параметров и функциональных возможностей, необходимых для того, чтобы Поставщик смог предусмотреть функционирование оборудования в соответствии с потребностями Заказчика наиболее экономичным способом.

3.6 тренд (trend): Тенденция в изменении показателей качества воды для фармацевтических целей за определенное время наблюдений.

3.7 эндотоксины: Фосфолипидно-полисахаридные макромолекулярные комплексы (липополисахариды), являющиеся по структуре составной частью клеточной стенки разнообразных штаммов грам-отрицательных бактерий.

4 Общие положения

4.1 Все системы подготовки воды, предназначенной для использования в производстве лекарственных средств, должны быть аттестованы в установленном порядке, своевременно обслуживаться согласно документированным процедурам и подвергаться текущему контролю в процессе эксплуатации. Вся деятельность по аттестации должна подробно планироваться, полученные результаты следует документально оформить согласно требованиям ТКП 434.

4.2 Работа по аттестации систем водоподготовки должна состоять, по крайней мере, из трех этапов: исследовательского этапа, а также этапов краткосрочного и долгосрочного контроля системы [2], [3].

4.3 Особенности системы водоподготовки требуют четкого планирования и строгой координации усилий всех участников аттестационных работ. Это обусловлено тем, что после монтажа системы на месте необходимо сразу же начинать ее эксплуатацию из-за повышенного риска микробной контаминации.

4.4 После завершения этапа долгосрочного контроля (как правило, продолжительностью в один год) необходимо выполнять постоянный мониторинг системы с уменьшенным объемом отбора проб для подтверждения того, что эксплуатационные параметры системы находятся в рабочих диапазонах. Конечный продукт системы должен постоянно соответствовать требованиям [1].

5 Аттестация систем водоподготовки

5.1 Аттестацию систем водоподготовки обычно разделяют на следующие стадии:

- аттестация проекта;
- аттестация монтажа;
- аттестация функционирования;
- аттестация эксплуатации.

5.2 Во время аттестации должны подвергаться проверке:

- документация по системе (проектная, приемо-сдаточная, пусконаладочная и эксплуатационная);
- соответствие монтажа системы проектной документации;
- оборудование для получения воды;
- оборудование для хранения воды (емкости с установленной арматурой, датчики);
- оборудование для распределения воды (насосы, трубопроводы, арматура);
- процедуры санитарной обработки компонентов системы;
- процедуры эксплуатации оборудования, контроля показателей воды и эксплуатационных параметров.

5.3 Для выполнения аттестации систем водоподготовки на предприятии должна создаваться группа, в состав которой включаются специалисты технических служб предприятия, отделов обеспечения и контроля качества, а также подразделений, непосредственно занимающихся водоподготовкой.

5.3.1 Инженерная служба предприятия:

- определяет концепцию и схему установки;
- принимает участие в монтаже и аттестации системы;
- отвечает за метрологическое обеспечение работ;
- выполняет калибровку приборов и датчиков;
- разрабатывает процедуры и графики профилактического обслуживания;
- составляет чертежи (схемы) установки по факту монтажа.

5.3.2 Производственный отдел, являющийся конечным пользователем продукта системы:

- определяет производительность установки и возможные ограничения относительно потребностей производства;
- разрабатывает СОП по эксплуатации и обслуживанию установки (например, санитарной обработки или стерилизации системы распределения воды для инъекций и т.п.);
- выполняет отбор проб (эта работа может быть возложена на лабораторию отдела контроля качества (ОКК)).

5.3.3 Отдел обеспечения качества:

- определяет требования стандартных операционных процедур (СОП) по каждой стадии аттестации;
- составляет СОП для выполнения испытаний и измерений;
- составляет СОП по отбору проб воды;
- определяет требования к обучению персонала.

5.3.4 Лаборатория ОКК:

- выполняет химические и микробиологические испытания воды;
- отвечает за применяемые методики испытаний;
- определяет пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер.

5.3.5 Валидационный отдел (если имеется):

- составляет планы и отчеты об аттестации;

- координирует все работы и прочие действия, связанные с аттестацией;
- собирает и хранит все документы, составляемые в ходе подготовки и выполнения аттестации;
- осуществляет контроль изменений системы водоподготовки после аттестации;
- составляет заключительные отчеты;
- координирует согласование и утверждение планов и отчетов;
- принимает участие во вводе системы в эксплуатацию.

5.4 Аттестация систем водоподготовки должна быть включена в программу валидации предприятия. Все аттестационные испытания и измерения должны проводиться с помощью приборов и средств измерений, прошедших поверку и/или калибровку.

5.5 На практике предприятие, даже затратив крупные средства, может не добиться нужных результатов и не сможет аттестовать систему подготовки воды, если не учтены следующие критические моменты:

- анализ качества исходной воды и необходимые меры по ее предварительной подготовке.

Примечание. Для оценки качества воды следует отбирать пробы в месте ее ввода на предприятие, а не пользоваться обобщенными данными;

- выбор методов тонкой очистки воды для достижения необходимой степени удаления ионов;
- неправильный расчет производительности оборудования по подготовке воды;
- выбор метода приготовления воды для инъекций, в результате чего может быть не обеспечено выполнение требований нормативных документов для возможных регионов продажи лекарственных средств, либо затрачены излишне высокие средства;
- построение системы распределения воды, т.е. доставки ее до конечного потребителя таким образом, чтобы не ухудшилось качество воды.

Аттестация проекта систем водоподготовки (DQ)

5.6 Каждая система водоподготовки в определенном смысле уникальна для конкретного фармацевтического предприятия. Во время аттестации нового проекта системы водоподготовки оценке подлежат:

- правильность выбора спецификации воды для производства лекарственных средств [4] (см. ТКП 429);
- правильность выбора производительности установки;
- состав питающей (исходной) воды, по крайней мере, за один год.

Примечание – Санитарные правила и нормы [5] регламентируют большое количество показателей питьевой воды, проверять которые в полном объеме для целей аттестации системы водоподготовки нецелесообразно. Наиболее важными показателями, имеющими существенное значение для дальнейших стадий очистки воды, являются следующие: количество взвешенных частиц (коллоидный индекс или мутность), минерализация, содержание общего железа, общая жесткость, содержание общего активного хлора и микробиологическая загрязненность (см. приложение А). Именно на определении этих параметров воды следует сосредоточить усилия при выполнении аттестации системы водоподготовки. Анализ полученных данных по качеству исходной воды может привести к выводам о необходимости дополнительных мер по предварительной обработке воды: фильтрования через многослойные фильтры, дополнительного обезжелезивания, обработке бисульфитом натрия для удаления избытка активного хлора и т.д.;

- проект системы предварительной очистки воды;
- правильность выбора заключительной стадии очистки воды;
- соблюдение принципов хранения и распределения воды.

Примечание – Например, емкость для хранения воды очищенной должна быть укомплектована душирующим устройством, стерилизующим воздушным фильтром с подогревом, датчиками уровней и предохранительным клапаном (подробнее см. ТКП 429);

- доступность для санитарной обработки всех компонентов системы;
- санитарное исполнение всех элементов подсистемы тонкой очистки, хранения и распределения воды;
- возможность отбора проб для проведения аттестации и мониторинга (наличие специальных вентилях для отбора проб воды после отдельных блоков системы);
- возможность достижения необходимого давления воды в трубопроводах и в точках отбора.

Примечание – На стадии аттестации проекта новой системы водоподготовки следует учитывать возможность потери давления при трении воды о стенки трубопровода, потери в местах соединений, поворотов, подъемов распределительной петли и др. Необходимо также учитывать среднесуточное, среднечасовое и пиковое потребление воды. Рекомендуется предусмотреть наличие частотных регуляторов для циркуляционных насосов в системе распределения воды;

- наличие застойных зон в системе (которые способствуют росту микроорганизмов и образованию биопленки на поверхностях);
- соответствие материалов для системы хранения и распределения воды требованиям и условиям фармацевтического производства (см. ТКП 429).

5.7 Необходимо составить техническое задание на оборудование системы водоподготовки. В техническом задании или спецификации требований пользователя (URS) заказчик определяет:

- законодательные и нормативные требования к оборудованию и материалам;
- требования к документации на систему водоподготовки;
- условия окружающей среды для оборудования системы водоподготовки;
- требования к оборудованию и элементам, обеспечивающим безопасность;
- требования к вспомогательным системам;
- требования к качеству материалов;
- требования к конструкции системы;
- требования к качеству воды (фармакопейные требования, собственная спецификация);
- качество исходной воды (статистика за последний год);
- производительность системы/расход получаемой воды (средний, максимальный);
- давление воды в системе;
- необходимость резервного питания;
- временной режим работы оборудования.

Примечание – Практика показывает, что проектируется очень много установок с сильно завышенной расчетной производительностью и значит, работающих с неполной нагрузкой. Продолжительное простаивание оборудования системы очистки воды может стать причиной микробиологического загрязнения.

Тем не менее, необходимо принимать во внимание моменты максимального расхода воды. Именно поэтому, при проектировании необходимо учитывать как суточную потребность, так и максимальный пиковый расход с учетом одновременного потребления воды во всех точках. Экономически целесообразно использовать установки меньшей производительности при длительном периоде работы (18-22 часа в день) и резервуар для хранения воды достаточной вместимости, позволяющей обеспечить производство водой в условиях максимального ее расхода;

- требования к санитарной обработке оборудования системы водоподготовки;
- требования к калибровке средств измерений, встраиваемых в систему.

5.8 Основные требования к качеству воды очищенной, высокоочищенной и воды для инъекций приводятся в [1], к способам их получения, хранения и распределения – в ТКП 429.

5.9 При необходимости выполнения аттестации проекта уже эксплуатирующейся системы водоподготовки следует оценить ее соответствие существующему проекту и требованиям нормативных документов. Необходимо также подтвердить соответствие имеющейся технической документации фактическому состоянию системы.

Аттестация монтажа системы водоподготовки (IQ)

5.10 На стадии аттестации монтажа проверяется вся документация системы от источника исходной воды до точек потребления. Документация должна содержать проект и описание системы с техническими параметрами, чертежи и схемы всего оборудования системы. На схемах обязательно должны быть указаны точки потребления и контрольные точки для отбора проб воды. При отсутствии комплексной и достоверной проектной документации система аттестации не подлежит. Проект необходимо сравнивать с действующей системой регулярно для гарантии его точности, определения неучтенных изменений и подтверждения учтенных изменений в системе. Документация должна отвечать действительному состоянию системы.

5.11 Выполнение аттестации монтажа обычно проводится совместно с представителями предприятия-изготовителя оборудования системы водоподготовки, в результате чего оборудование системы должно быть проверено и оформлено приемо-сдаточным и пуско-наладочным документами. Во время аттестации монтажа системы водоподготовки проверяется соответствие технических характеристик оборудования протоколу испытаний поставщика оборудования и функциональным или проектным спецификациям. При этом проверяются: емкости для хранения воды, фильтры, вентили, контрольно-измерительные приборы, теплообменники, трубопроводы, насосы, ультрафиолетовые лампы, обратноосмотические установки, дистилляторы и т.д.

5.12 Во время аттестации монтажа системы водоподготовки проводится:

- а) оценка технической, функциональной и сертификационной документации на систему;
- б) проверка комплектности средств измерений, специальных инструментов и запасных частей, необходимых для эксплуатации;
- в) подтверждение стерилизации или санитарной обработки оборудования при монтаже;
- г) проверка соединений и монтажа всей системы, корректности работы средств измерений;
- д) проверка документации по выполненным сварочным работам и контролю сварных швов;
- е) проверка выполнения работ по пассивации и промывке системы хранения и распределения;
- ж) проверка сертификатов на материалы, вступающие в контакт с водой (начиная со стадии тонкой очистки);
- з) проверка степени шероховатости внутренней поверхности резервуара и трубопроводов системы распределения (при необходимости);

и) проверка системы на отсутствие застойных зон и утечек, инструментальный контроль наклона трубопровода в петле распределения (горизонтальные участки трубопроводов должны быть смонтированы с уклоном от 1 % до 2 %);

к) оценка уровня подготовки обслуживающего персонала;

л) запуск системы в эксплуатацию и стабилизация работы в установленных диапазонах рабочих режимов, включая:

- 1) подачу питающей воды и степень ее очистки;
- 2) испытание всех механических и электрических функций;
- 3) начало повседневной эксплуатации до стабилизации параметров.

5.13 Определенные трудности вызывает необходимость выполнения аттестации монтажа системы водоподготовки, уже эксплуатируемой длительное время. В такой ситуации необходимо дополнительно предоставить подтверждение того, что за период «бесконтрольного» монтажа и эксплуатации система сохранила свою пригодность к использованию (главный критерий – отсутствие микробной контаминации внутри системы).

5.14 Во время проверки заполняются необходимые протоколы и делается заключение о выполнении данной стадии аттестации. Выявленные недостатки заносятся в отчеты об отклонениях с указанием лиц, ответственных за устранение, и сроков устранения. Если обнаруженные отклонения не препятствуют запуску системы при условии их устранения в назначенные сроки, можно приступить к следующему этапу – аттестации функционирования системы водоподготовки.

Аттестация функционирования системы водоподготовки (ОQ)

5.15 Целью аттестации функционирования оборудования для водоподготовки является установление операционных параметров системы. Проверяется функционирование всех компонентов системы с имитацией «наихудшего случая», например, пикового уровня потребления воды, одновременно уточняются СОПы для обслуживающего персонала и проводится его обучение. Длительность этого этапа составляет от двух до четырех недель. Во время аттестации функционирования системы водоподготовки:

- изучаются и отрабатываются эксплуатационные параметры системы;
- отрабатываются процедуры очистки и санитарной обработки компонентов системы;
- разрабатывается документация (СОПы и инструкции по эксплуатации), описывающая работу системы, профилактическое техническое обслуживание, методы контроля воды, процедуры стерилизации, санитарной обработки и их периодичность;
- разрабатываются инструкции и при необходимости проводится калибровка датчиков давления, температуры, расходомеров, кондуктометров в системе, испытательного оборудования для микробиологического анализа, набора для LAL-теста (если имеется);
- проводится обучение персонала.

5.16 При выполнении ОQ необходимо подтвердить:

- надежность системы управления, блокировочных механизмов, срабатывание сигнализации, работоспособность записывающих устройств;
- правильность перехода оборудования и системы в целом в различные состояния (подготовка к работе, работа, промывки, регенерации, режим ожидания и т.п.);
- надежную работу оборудования в автоматическом режиме;
- устойчивость системы (отклонение от заданных параметров, как правило, не более $\pm 10\%$);
- обеспечение давления и скорости потока воды в замкнутой системе распределения (не менее 1 м/с);
- поддержание температуры воды в системе хранения и распределения в требуемом диапазоне;
- эффективность процедур санитарной обработки или стерилизации;
- соответствие химических и микробиологических показателей воды критериям приемлемости во всех точках отбора проб.

Следует провести испытания нагрузкой в стрессовой ситуации (например, при отключении электроэнергии), обучить персонал, обслуживающий систему.

5.17 На стадии аттестации функционирования выполняются доступные испытания системы и оборудования, входящего в ее состав. Функциональные тесты для отдельных компонентов системы могут основываться как на регистрации показаний откалиброванных приборов и датчиков, так и результатах физико-химического анализа проб воды.

5.18 Оценка химического и микробиологического состояния водопроводной воды, поступающей из коммунальных источников водоснабжения, выполняется, как правило, согласно санитарным правилам и нормам [5], воды на стадии предварительной очистки – согласно критериям, приведенным в технических спецификациях на оборудование.

5.19 Оценка химического и микробиологического состояния воды в системе хранения и распределения производится путем сравнения результатов испытаний с нормативными значениями, приведенными в [1].

5.20 Во время аттестации функционирования необходимо контролировать все критические параметры и показатели, оказывающие влияние на эксплуатационные характеристики системы и качество воды в

системе и на выходе. Контроль готового продукта системы (воды очищенной, воды для инъекций, воды высокоочищенной) необходимо проводить в соответствии с [1] или спецификациями. Особое значение имеет контроль пирогенов (эндотоксинов) и микробного загрязнения.

5.21 Отбор проб должен производиться ежедневно после каждой стадии очистки воды, а также в каждой точке потребления при текущей работе и санитарной обработке системы. Проба должна быть репрезентативной, ее объемы – достаточными для проведения испытаний (см. раздел 8).

5.22 Результаты анализов с самого начала полезно вводить в компьютер для последующей обработки с целью выявления трендов системы. После выполнения всех испытаний по плану аттестации функционирования следует составить отчет, подтверждающий или не подтверждающий успешное прохождение данной стадии аттестации системы.

5.23 В идеальном случае после успешного завершения стадии OQ система водоподготовки передается непосредственному пользователю для эксплуатации.

Аттестация эксплуатации систем водоподготовки (PQ)

5.24 Цель аттестации эксплуатации систем водоподготовки заключается в подтверждении того, что система в состоянии постоянно обеспечивать необходимое качество воды при эксплуатации в соответствии с утвержденными СОП и инструкциями по эксплуатации. Контрольные замеры производятся таким же образом и в такой же продолжительности (от двух до четырех недель), как при аттестации функционирования системы, каждые три месяца на протяжении года. Выполняются все испытания, доказывающие соответствие воды требованиям нормативной документации и спецификациям по химическим показателям, микробному загрязнению, температуре, перепадам давления на фильтрах, скорости потока, пирогенности (или содержанию эндотоксинов), удельной электропроводности. Испытания проводятся в условиях, когда эксплуатационные параметры системы водоподготовки находятся внутри рабочих диапазонов. Отбор проб во время интенсивной фазы проводится ежедневно во всех контрольных точках.

5.25 На этом этапе также проверяется работа электрических и гидравлических приборов, устройств контроля с целью подтверждения надлежащей работы сигнализации, отдельных блоков водоочистки и контрольно-измерительных приборов.

5.26 Для систем распределения воды устанавливается периодичность санитарной обработки/стерилизации, определяется допустимая длительность хранения воды очищенной и воды для инъекций.

5.27 По окончании стадии аттестации эксплуатации, полученные данные должны свидетельствовать о том, что система стабильно производит воду требуемого качества. На основании полученных результатов должны быть окончательно утверждены СОП на каждую методику испытаний, выполняемую операцию, а также любую специфическую задачу при получении воды в данной системе.

5.28 Аттестация системы водоподготовки считается завершенной, когда имеются полные данные по работе системы за год. При этом устанавливаются критические точки для каждой стадии водоподготовки, разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП), определяются пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, обеспечивающие требуемое качество воды (см. раздел 9).

5.29 Предполагаемые изменения в системе первоначально должны быть оценены с точки зрения их воздействия на всю систему водоподготовки. Должна быть документально определена необходимость повторной аттестации системы после того, как произошли изменения.

5.30 В случае существенных изменений в конструкции системы, других изменений, которые могут повлечь за собой изменения качества получаемой воды, проводится повторная аттестация системы водоподготовки. В связи с решением о модификации системы должны быть пересмотрены чертежи, документация и необходимые стандартные процедуры.

6 Мониторинг систем водоподготовки

6.1 После документированного подтверждения того, что система функционирует в соответствии с параметрами, утвержденными на стадии проектирования, а вода отвечает нормативным требованиям, необходимо организовать систему постоянного (текущего) контроля с целью гарантирования определенного уровня качества воды. Необходимо разработать программу мониторинга важнейших показателей качества воды и рабочего состояния системы водоподготовки. Основные показатели качества и рабочие параметры должны быть отражены в соответствующих инструкциях, в соответствии с которыми и проводится мониторинг.

6.2 Цель мониторинга системы получения, хранения и распределения воды для фармацевтических целей заключается в обеспечении того, что система водоподготовки эксплуатируется в соответствии с утвержденными СОП и инструкциями и постоянно производит воду необходимого качества. На этом этапе необходимо контролировать любые изменения в качестве исходной воды, которые могут нарушить нормальное функционирование системы и качество конечной продукции. Отбор проб производится в порядке и с частотой, установленными при аттестации эксплуатации системы, в соответствии с разработанными СОП. На практике, в каждом конкретном случае периодичность и схема отбора проб определяются пользователем системы самостоятельно. Если обнаруживаются нежелательные

тенденции, частота отбора проб изменяется на ежедневный отбор из всех точек, пока не будет выявлена причина тенденции и приняты меры для ее устранения.

Примечание – Для систем приготовления воды для инъекций отбор проб рекомендуется проводить ежедневно как минимум из одной точки пробоотбора, (все точки потребления при этом проверяются раз в неделю). Для систем приготовления воды очищенной отбор проб рекомендуется проводить еженедельно как минимум из одной точки пробоотбора и не реже одного раза в месяц – из всех точек потребления.

6.3 При мониторинге используют комбинацию поставленных по линии датчиков и регистрирующих приборов (например, датчиков удельной электрической проводимости). Проводится регулярная запись рабочих параметров (например, перепад давления до и после угольного фильтра) и лабораторные испытания (например, определение концентрации жизнеспособных микроорганизмов). Необходимо контролировать периодичность промывки и замены фильтров, мембран обратного осмоса, наполнителей установок предварительной очистки, соблюдение графика санитарной обработки. Горячие системы хранения и распределения воды для инъекций следует контролировать на присутствие ржавчины.

6.4 В системах распределения воды очищенной и высокоочищенной непрерывному контролю подлежат:

- скорость потока (для закольцованных систем);
- температура (для горячих систем);
- удельная электрическая проводимость воды.

6.5 В системах распределения воды для инъекций непрерывному контролю подлежат:

- скорость и турбулентность потока;
- температура;
- удельная электрическая проводимость воды;
- содержание органического углерода (желательно).

6.6 Для каждой точки пробоотбора должны быть установлены частота замеров, пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, а также операции, необходимые для корректировки работы системы в случае их превышения.

7 Документация

7.1 Данные, полученные в результате аттестации, могут быть разделены на три основные группы:

- данные, послужившие основой для разработки СОП и инструкций;
- данные, доказывающие действенность СОП и инструкций, а также способность системы производить воду, отвечающую необходимым характеристикам;
- данные, доказывающие, что сезонные изменения исходной водопроводной воды не оказывают отрицательного воздействия на работу системы и качество конечной продукции.

7.2 На каждой стадии аттестации системы разрабатывается подробный план и протоколы испытаний.

7.3 Результаты, полученные во время аттестации, оформляются в виде заполненных протоколов и отчета об аттестации.

Примечание – Для выполнения аттестации монтажа и функционирования в качестве основы можно использовать бланки протоколов IQ и OQ, полученные у предприятия-изготовителя оборудования системы водоподготовки, с определенными доработками (учитывая собственные требования к документации, обучению персонала и т.п.).

7.4 План аттестации должен быть согласован с представителями всех заинтересованных отделов.

7.5 Отчет об аттестации должен быть согласован теми же представителями отделов и утвержден руководителем группы по аттестации.

7.6 Аттестация считается выполненной успешно в том случае, если все параметры воды соответствуют требованиям [1] в течение всего периода аттестации.

7.7 Если во время аттестации выяснилось, что система или вода не отвечают установленным требованиям, необходимо выявить причины (результаты расследования документально оформляются в виде отчета об отклонении) и принять меры по устранению выявленных недостатков, а затем провести повторные испытания.

7.8 Персонал, обслуживающий систему, должен регулярно вести записи (журнал) по эксплуатации и техническому обслуживанию системы. Журнал необходимо вести таким образом, чтобы своевременно можно было выявить любые сбои и неполадки в системе.

7.9 Данные контроля критических показателей целесообразно вносить в компьютер, что позволяет лучше оценить изменения в функционировании отдельных элементов и системы в целом.

8 Отбор проб и проведение измерений

8.1 Количество измерений, точек отбора проб и частота пробоотбора при выполнении аттестации и мониторинге системы должны быть достаточными для того, чтобы существовала твердая уверенность в постоянном соответствии воды требованиям действующих нормативных документов. Необходимо составить перечень точек замеров и пробоотбора, подлежащих контролю, а также очередность контроля

химико-физических и микробиологических показателей воды в данных точках.

8.2 Системы воды для инъекций из-за более жестких требований нуждаются в более частых и более тщательных измерениях и испытаниях.

8.3 Особое внимание нужно уделять тому, чтобы проба была репрезентативной. Объем пробы воды для микробиологических анализов, как правило, не должен быть меньше 100 мл. Необходимый объем пробы для физико-химических анализов определяется соответствующими методиками испытаний.

Примечание – Для повышения вероятности обнаружения микроорганизмов в воде для инъекций и воде высокоочищенной рекомендуется использовать пробы объемом от 200 до 300 см³ и метод мембранной фильтрации. Дополнительной рекомендацией является использование специальной агаризованной среды S (R2A) с низким содержанием питательных веществ и пониженной температуры (от 20 °C до 25 °C) при достаточно длительной инкубации (не менее пяти суток), что способствует росту угнетенных организмов водной микрофлоры.

8.4 Условия отбора проб из точек потребления должны быть идентичны эксплуатационным условиям потребления воды.

Примечание – Перед отбором проб воды внутри системы место отбора пробы должно быть обработано так, чтобы исключить возможность контаминации. При отборе проб воды в точках потребления место отбора предварительно не обрабатывается. Если во время эксплуатации системы используются шланги из полимерных материалов, пробы следует отбирать в тех же условиях. Необходимо предусмотреть возможность последующей стерилизации участка отбора воды из системы распределения воды для инъекций.

8.5 Пробы для микробиологического анализа должны немедленно подвергаться анализу или же храниться должным образом в соответствии с валидированными методиками.

9 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер

9.1 По результатам аттестации должен быть установлен предел предупреждения и предел, требующий принятия мер, для показателя содержание жизнеспособных аэробных микроорганизмов в воде. Рекомендуется также применять аналогичные пределы для основных химических показателей качества воды для фармацевтических целей: удельной электропроводности, содержания общего органического углерода [6].

9.2 Практика применения данных пределов предоставляет возможность оперативно реагировать на негативные тренды основных химических и биологических показателей воды, избежать выхода системы водоподготовки из-под контроля и необходимости принятия решения о забраковании серий продукции, произведенных с использованием воды ненадлежащего качества.

Примечание – Следует отметить, что пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, устанавливаются в допустимых диапазонах, приводимых в спецификации продукции или процесса, вследствие чего превышение этих лимитов не означает, что качество продукции было ухудшено.

9.3 Предел предупреждения указывает на наличие отклонений в функционировании элементов системы, которые не требуют немедленного применения корректирующих действий. Достижение или превышение предела предупреждения означает, что процесс, возможно, сдвинулся к границе диапазона рабочих режимов. Необходимо увеличить частоту и объем отбора проб воды в системе, дополнительно проанализировать другие индикаторные параметры процесса водоподготовки.

9.4 Достижение или превышение предела, требующего принятия мер, является более «значимым событием», которое сигнализирует, что с высокой долей вероятности процесс водоподготовки вышел за границы рабочего диапазона эксплуатационных параметров. О наличии серьезных проблем может свидетельствовать повторное превышение предела предупреждения за относительно короткий период наблюдений, а также превышение предела предупреждения одновременно в нескольких точках отбора проб. Следует незамедлительно предпринять корректирующие действия, направленные на возвращение процесса водоподготовки в диапазон нормальных рабочих параметров. Корректирующие действия должны включать выяснение основных причин превышения установленных пределов и разработку превентивных мер по устранению подобных событий при последующей эксплуатации системы.

9.5 Предел предупреждения и предел, требующий принятия мер, не следует устанавливать произвольно, для этого необходимо использовать исторические данные, полученные на протяжении достаточно длительного промежутка времени, для конкретной системы водоподготовки. Преимущество такого подхода, основывающегося на статистических критериях, заключается в учете нормальной вариабельности показателя в определенных эксплуатационных условиях. Рассчитанные подобным путем пределы являются основой для оценки способности управлять процессом водоподготовки, поскольку учитывают достаточный массив данных, влияние таких факторов, как изменение состава загрязнений исходной воды, обслуживание и санитарную обработку оборудования, режимы промывки и регенерации, постепенную колонизацию системы микроорганизмами. Периодически, по мере накопления новых данных, эти пределы должны пересматриваться.

Примечание – Для расчета пределов по показателю содержание микроорганизмов в воде, как правило, подчиняющемуся распределению Пуассона. Можно использовать следующие формулы [7]:
предел предупреждения = $S+3\sqrt{S}$

предел, требующий принятия мер = предел предупреждения $+3\sqrt{C} = C+6\sqrt{C}$,

где C – среднее значение всех измерений.

Для расчета пределов по химическим показателям, для которых характерно нормальное распределение, можно использовать формулы:

предел предупреждения = $C+2s$

предел, требующий принятия мер = $C+3s$,

где s – стандартное отклонение.

Предел, требующий принятия мер, не должен превышать предельное значение, приведенное в нормативных документах [1].

Приложение А (справочное)

Основные показатели воды, контролируемые в системе водоподготовки при аттестации

В качестве примера можно привести следующие показатели, проверяемые при аттестации системы водоподготовки (таблицы А.1 и А.2). Сравнение некоторых показателей исходной воды и воды после соответствующих стадий очистки позволяет оценить эффективность функционирования оборудования предварительной очистки. Контроль интегрального показателя химической чистоты воды на стадии тонкой очистки – удельной электропроводности необходим для подтверждения соответствия эксплуатируемого в заданных режимах оборудования параметрам, указанным в технических спецификациях.

Таблица А.1 – Показатели воды, контролируемые в системе подготовки воды очищенной

№	Название /местонахождение точки	Показатели
1	xxx 2.4 (исходная вода)	Мутность/коллоидный индекс
		Содержание общего железа
		Общая минерализация
		Перманганатная окисляемость/ООУ
		Содержание остаточного активного хлора
		Общая жесткость
		Суммарное количество жизнеспособных азробов
2	xxx 3.4 (после станции аэрации)	Содержание общего железа
3	xxx 4.4 (после многослойного фильтра/станции обезжелезивания)	Содержание общего железа
		Мутность/коллоидный индекс
4	xxx 5.5 (после автоматического фильтра с активированным углем)	Суммарное количество жизнеспособных азробов
		Содержание остаточного активного хлора
5	xxx 6.6 (после установки умягчения)	Перманганатная окисляемость/ООУ
		Суммарное количество жизнеспособных азробов
		Общая жесткость
6	V2.SD1(за станцией дозирования раствора бисульфита натрия)	Суммарное количество жизнеспособных азробов
		Удельная электропроводность
7	V2.SD2 (за станцией дозирования раствора едкого натра)	Содержание остаточного активного хлора (или red/ox потенциал)
8	V5.103 (после первой ступени обратного осмоса)	рН, удельная электропроводность
		Удельная электропроводность
9	V4.105 (после второй ступени обратного осмоса)	Суммарное количество жизнеспособных азробов
		Удельная электропроводность
10	После установки непрерывной деионизации	Суммарное количество жизнеспособных азробов
11	Накопительная емкость для воды очищенной	Удельная электропроводность
		Все показатели для воды очищенной
12	На возврате петли распределения воды очищенной (после теплообменника)	Температура
		Все показатели для воды очищенной
Точки потребления воды очищенной		
1	ВП 9.1	Все показатели для воды очищенной: – удельная электропроводность – восстанавливающие вещества/ООУ – нитраты – тяжелые металлы – суммарное количество жизнеспособных азробов
2	ВП 9.2	
3	ВП 9.3	
4	ВП 9.4	
5	ВП 9.5	
6	ВП 9.6	
7	ВП 9.7	
8	ВП 9.8	

Таблица А.2 – Показатели воды, контролируемые в системе подготовки воды для инъекций

Идентификация	Местонахождение	Испытания/измерения
№1 WP xxxx	Место ввода питающей воды в дистиллятор	Все показатели, указанные в спецификации на воду, питающую дистиллятор: – удельная электропроводность – восстанавливающие вещества/ООУ – суммарное количество жизнеспособных аэробов – жесткость* – содержание кремния* – содержание бактериальных эндотоксинов
№2 WD xxxx	Вода для инъекций после дистиллятора	Все показатели, указанные в спецификации: – удельная электропроводность – восстанавливающие вещества/ООУ – нитраты – тяжелые металлы – суммарное количество жизнеспособных аэробов – содержание бактериальных эндотоксинов – температура
WRxxxx	Накопительный резервуар воды для инъекций или вода на возврате в резервуар	– нитраты – тяжелые металлы – суммарное количество жизнеспособных аэробов – содержание бактериальных эндотоксинов – температура
HE xxxxx	До теплообменника	Температура
HE xxxxx	После теплообменника	Температура
WFI 01-06	Точки потребления воды для инъекций	Все показатели, указанные в спецификации: – удельная электропроводность – восстанавливающие вещества/ООУ – нитраты – тяжелые металлы – суммарное количество жизнеспособных аэробов – содержание бактериальных эндотоксинов

* Выполняется при необходимости (не выполняется, если в качестве питающей воды используется вода очищенная).

Библиография

- [1] Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.2 Контроль качества вспомогательных веществ и растительного лекарственного сырья 2008
- [2] WHO Technical Report Series, No. 937 – Annex 4. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation, Appendix 2 – Validation of water systems for pharmaceutical use, 2006
(Серия технических докладов ВОЗ, № 937. Приложение 4 Дополнительные руководства по надлежащей производственной практике: Валидация, приложение 2. Валидация систем подготовки воды для фармацевтического использования, 2006)
- [3] Guide to inspections of high purity water systems – CDER, 1994
(Руководство по инспекциям систем подготовки воды высокой степени чистоты, CDER, 1994)
- [4] CPMP/QWP 158/01 Revision 01 «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» 2002.
(CPMP/QWP 158/01 Изменение 01 «Руководящие указания по качеству воды для фармацевтического использования», 2002)
- [5] Санитарные нормы и правила Республики Беларусь
СанПиН РБ 10-124-2002 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества
- [6] USP30-NF25 <1231> Water for pharmaceutical purposes
(Фармакопея США, вып. 30 <1231> Вода для фармацевтического назначения)
- [7] GMP Manual Good Manufacturing Practice & Implementation 12 Sterile production. 12.G.3 Monitoring program
(Руководство по GMP Надлежащая производственная практика и ее применение. Раздел 12. Стерильное производство. 12.Г.3 программа мониторинга)
Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)