

**Производство лекарственных средств
ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ ВОДЫ ДЛЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ПАРАДАК ПАДРЫХОЎКІ ВАДЫ ДЛЯ
ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ МЭТАЎ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь

Минск

Ключевые слова: производство, лекарственные средства, подготовка, приготовление, хранение, распределение, вода очищенная, вода высокоочищенная, вода для инъекций

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

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 Получение воды для фармацевтических целей	2
6 Хранение воды для фармацевтических целей	5
7 Распределение воды для фармацевтических целей.....	6
8 Контроль систем водоподготовки.....	9
Приложение А (справочное) Загрязнения воды питьевой.....	12
Приложение Б (справочное) Типы воды для фармацевтических целей.....	13
Приложение В (рекомендуемое) Качество воды для фармацевтических целей (в соответствии с [2]).....	14
Приложение Г (рекомендуемое) Использование воды для фармацевтических целей (в соответствии с [11])	16
Приложение Д (справочное) Процессы, применяемые при получении воды для фармацевтических целей	19
Приложение Е (справочное) Сравнительная характеристика различных процессов очистки воды	23
Приложение Ж (справочное) Схемы подготовки воды	25
Приложение К (справочное) Пример спецификации требований пользователя системы подготовки ВО (по [14]).....	27
Приложение Л (справочное) Примеры петель хранения и распределения воды для фармацевтических целей [6].....	32
Приложение М (справочное) Способы предотвращения появления «ржавчины» и снижение ее влияния в системах водоподготовки (по [15]).....	34
Библиография	35

Введение

В производстве лекарственных средств широко используются различные вспомогательные вещества и технологические среды, в частности, вода. Систему подготовки воды относят к критической, если она является компонентом продукции или используется для очистки поверхностей первичных упаковочных материалов и технологического оборудования, соприкасающихся с продукцией.

Уровень требований к чистоте вспомогательных веществ и технологических сред устанавливают на основе анализа рисков в соответствии с ТКП 030, [1] с учетом характера выпускаемой продукции. В соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP) для устранения потенциальных источников контаминации разрабатываются детальные программы по санитарии и документированные процедуры с учетом конкретных условий производства лекарственных средств.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики использован современный отечественный и зарубежный опыт получения, хранения и распределения воды для фармацевтических производств, принятый в практике предприятий-изготовителей лекарственных средств.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств
ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙВытворчасць лекавых сродкаў
ПАРАДАК ПАДРЫХОТОВКІ ВАДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЭУТЫЧНЫХ МЭТАЎManufacture of medicinal products
The order of preparation of water for pharmaceutical use

Дата введения 2013–03–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает требования к порядку получения, хранения и распределения воды для фармацевтических производств в целях обеспечения качества лекарственных средств в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Технический кодекс может быть использован для получения, хранения и распределения воды в производстве ветеринарных препаратов и парфюмерно-косметической продукции.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 436-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Аттестация систем водоподготовки

ГОСТ 19521-74 Сварка металлов. Классификация

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие 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, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 биопленка: Совокупность микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в среде, в которой мало питательных веществ.

3.2 вода высокоочищенная; ВВО: Вода, соответствующая требованиям [2].

3.3 вода для инъекций; ВДИ: Вода, соответствующая требованиям [2].

3.4 вода очищенная; ВО: Вода, соответствующая требованиям [2].

3.5 колониеобразующая единица; КОЕ (colony forming unit; CFU): Одна жизнеспособная (иногда несколько) клетка определенного штамма микроорганизма, дающая при выращивании на плотной питательной среде видимый результат роста в виде колонии клеток.

3.6 мониторинг: Текущий регулярный контроль критических параметров системы для подтверждения ее валидационного статуса.

3.7 пирогены: Вещества бактериального, вирусного, грибкового, растительного или животного происхождения, вызывающие повышение температуры тела при парентеральном введении в организм.

3.8 предварительная подготовка воды: Совокупность операций, направленных на получение воды такого качества, которое требуется для конечной стадии получения воды для фармацевтических целей [3].

3.9 удельная электропроводность раствора k , мкСм см⁻¹: Величина, обратная удельному сопротивлению [4].

3.10 эндотоксины: Компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, выделяющиеся при распаде (лизисе) бактериальных клеток, обладающие пирогенностью.

4 Общие положения

4.1 К воде для фармацевтических целей должны предъявляться требования GMP как к исходным материалам и готовой продукции. В соответствии с требованиями ТКП 030 любые действия, проводимые с водой для фармацевтических целей, такие как получение, отбор проб, хранение и распределение, должны выполняться согласно соответствующим инструкциям и протоколироваться.

4.2 К оборудованию, используемому для получения, хранения и распределения воды (далее – систем водоподготовки), должны предъявляться требования GMP как к производственному оборудованию. В соответствии с требованиями ТКП 030 оборудование системы водоподготовки необходимо проектировать, размещать, эксплуатировать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению. Система водоподготовки подлежит аттестации для документированного подтверждения пригодности.

4.3 Конструкция и материалы, из которых изготовлено оборудование системы водоподготовки, не должны представлять риска для воды для фармацевтических целей, должны обеспечивать возможность эффективной очистки, дезинфекции и, при необходимости, стерилизации оборудования.

4.4 Работы по ремонту и техническому обслуживанию системы водоподготовки не должны представлять опасности для качества воды для фармацевтических целей. Средства измерений, измерительные, регистрирующие и контрольные приборы следует проверять, обслуживать и калибровать в соответствии с утвержденными документированными процедурами по установленному графику.

4.5 Очистку и дезинфекцию оборудования следует выполнять в соответствии с утвержденными документированными процедурами, эффективность и безопасность которых для воды для фармацевтических целей должна быть подтверждена.

4.6 Необходимо обеспечить надлежащие условия для стерилизации системы водоподготовки: применение пара соответствующего качества, не содержащего примесей, чтобы не вызвать контаминацию воды.

4.7 Способность систем водоподготовки обеспечить минимизацию рисков для качества воды для фармацевтических целей необходимо проверять на стадии проектирования (разработка спецификации требований пользователя, проверка функциональных спецификаций) и на стадии монтажа (качество исполнения, качество сварных швов, наличие необходимых фильтров, наклон трубопроводов, размещение вентилей и трапов, соответствие установленной системы технологической схеме с контрольно-измерительными приборами (КИП), соответствие заложенным в проекте использованным материалам и т.д.).

4.8 Должна быть разработана и поддерживаться в актуализированном состоянии вся необходимая документация, в том числе спецификации на воду, инструкции и журналы по эксплуатации оборудования, утвержденные документированные процедуры по очистке, техническому обслуживанию и ремонту оборудования.

Примечание – Кроме перечисленных документов возможно использование спецификаций на оборудование.

5 Получение воды для фармацевтических целей

5.1 Общие требования к воде

5.1.1 Качество воды для фармацевтических целей, в зависимости от использования, должна соответствовать качеству ВО [2], ВВО [2] или ВДИ (в данном случае: вода для инъекций «in bulk», используемая в качестве растворителя при изготовлении лекарственных средств для парентерального применения) [2].

Примечание – Другие типы воды, которые используются в производстве лекарственных средств: вода питьевая [5], вода умягченная.

5.1.2 Воду для фармацевтических целей получают из воды питьевой. Для оценки качества воды следует отбирать пробы в месте ее ввода на предприятие. Описания загрязнений воды питьевой приведены в приложении А.

Примечание – Источником воды питьевой, как правило, является местный водопровод или глубинные скважины.

5.1.3 В зависимости от назначения воды (типы воды для фармацевтических целей описаны в приложении Б) к ее качеству предъявляют требования, приведенные в приложении В.

5.1.4 Необходимо определить требования к воде для фармацевтических целей в каждом конкретном случае ее использования, принимая за основу характеристики наиболее чувствительной к качеству воды продукции. Требования к воде, в зависимости от ее назначения, приведены в приложении Г.

5.1.5 При подготовке воды для фармацевтических целей следует различать и соответствующим образом организовывать процессы получения, хранения и распределения воды.

5.2 Процессы, применяемые при получении воды для фармацевтических целей

Описания процессов, применяемых при получении воды для фармацевтических целей, приведены в приложении Д.

5.2.1 Методы предварительной очистки воды необходимо выбирать при проектировании системы водоподготовки и основывать на результатах анализа физико-химических и микробиологических показателей поступающей на предприятие воды.

5.2.2 При подготовке воды для фармацевтических целей необходимо удалить остатки активного хлора из воды питьевой, поступающей из центральной системы водоснабжения (а также, если проводилось хлорирование воды в резервуарах для хранения), с помощью фильтрования через слой активированного угля или добавления в воду бисульфита натрия, или другим подходящим способом.

5.2.3 В процессе работы фильтров могут образовываться каналы в фильтрующей среде, возникать блокировка из-за заиливания, рост бактерий и потеря фильтрующей среды. Поэтому должен осуществляться постоянный мониторинг давления потока до и после фильтра, обратная промывка, санитарная обработка и замена фильтрующей среды.

5.2.4 При использовании многослойных фильтров необходимо обеспечить минимальную скорость фильтрования воды, например, от 5 до 10 м/ч [3], и высокую скорость обратной промывки, например, от 35 до 40 м/ч [3]. Исходя из этого, важным критерием аттестации проекта системы водоподготовки является правильный выбор насоса для обеспечения надлежащих скоростей фильтрования и обратной промывки.

5.2.5 При умягчении воды необходимо организовать соответствующим образом процедуры регенерации, контроля и санитарной обработки умягчителя, а именно – рециркуляцию воды в периоды ее малого потребления, подбор частоты и продолжительности регенерации, мониторинг жесткости воды и последующее ее фильтрование для удаления выделяемых частиц смолы и регенерирующего раствора.

5.2.5.1 Период между регенерацией катионита умягчителя рекомендуется устанавливать не более 24 ч [3].

5.2.5.2 Не менее одного раза в год следует проводить периодическую санитарную обработку резервуара и ионообменной смолы установки умягчения, например, 5 %-ным раствором гипохлорита натрия, а также солевого резервуара и комплектующих установки [3].

5.2.5.3 После умягчения рекомендуется использование УФ-облучения.

5.2.6 В процессе регенерации ионообменных смол в процессе ионного обмена (деионизации) образуется большое количество сильно кислых и сильно щелочных промывочных вод, которые должны подвергаться нейтрализации перед сбросом в систему сточных вод.

5.2.7 При длительном использовании ионообменников может возникнуть проблема роста микроорганизмов, поэтому требуется периодическая дезинфекция после исчерпания обменной емкости используемых смол. Для снижения микробной контаминации рекомендуется использовать УФ-лампы, постоянную рециркуляцию воды по замкнутому контуру, сведение к минимуму или полное исключение перерывов в работе оборудования (скорость потока в системе должна быть такая же, как во время нормального рабочего цикла).

5.2.8 Для удаления углекислого газа из воды и снижения удельной электропроводности необходимо перед стадией обратного осмоса подщелачивание воды до pH 8-8,5 для перевода диоксида углерода в карбонатную форму, или после стадии обратного осмоса использование мембранной дегазации.

5.2.9 Основные трудности, связанные с ультрафильтрацией, заключаются в совместимости материала мембран и saniрующих агентов, заиливании мембран частицами и микроорганизмами, нарушении целостности мембран, сохранении загрязняющих веществ в картридже и нарушении целостности уплотнительных прокладок. Необходимо правильно выбирать вид и агенты санитарной обработки, конструкцию, позволяющую осуществлять промывку поверхности мембран и регулярную замену картриджей.

5.2.10 В процессе дистилляции должен быть исключен переброс капель воды через конденсатор в сборник, чтобы избежать попадания пирогенов в ВДИ.

5.2.11 Работу дистилляционной установки, как и всей системы водоподготовки, необходимо согласовывать с заполнением емкости для хранения воды. Необходимо предусмотреть возможность включения и выключения установки в зависимости от уровня воды в резервуаре.

5.2.12 Рекомендуется осуществлять непрерывный автоматический контроль качества дистиллята по удельной электрической проводимости. При неудовлетворительном качестве дистиллят может быть возвращен на повторную обработку или использоваться для технических целей. В случае устойчивого неудовлетворительного качества дистиллята необходимо выключить установку и провести ее санитарную обработку. Возобновление наполнения резервуара возможно только при уверенности в удовлетворительном качестве дистиллята.

5.2.13 При использовании УФ-облучения лучший эффект достигается при постоянном облучении водяного потока. Поэтому необходимо обеспечить постоянный поток воды с помощью рециркуляционной петли.

5.2.14 Основными требованиями к системам, использующим озон для очистки воды, является непрерывная подача озона в систему и его обязательное удаление до получения конечной продукции – воды для фармацевтических целей, для чего используют УФ-облучение воды, которое восстанавливает озон в кислород.

Сравнительная характеристика различных процессов, применяемых при получении воды для фармацевтических целей, приведена в приложении Е.

5.3 Схемы получения воды для фармацевтических целей

5.3.1 При выборе схемы получения воды для фармацевтических целей необходимо руководствоваться [3]:

- качеством исходной (подаваемой) воды;
- выбором конечной стадии получения воды;
- предъявляемыми к воде нормативными требованиями;
- требованиями к качеству воды, поступающей на стадии тонкой очистки (например, дистилляцией, обратным осмосом);
- стадиями предварительной очистки, направленными на удалением примесей, содержание которых нормируется документацией или производителем лекарственных средств.

5.3.2 При планировании закупки и установки новой системы водоподготовки необходимо разработать спецификацию, включающую и определяющую все требования пользователя и правила GMP. Этот документ должен использоваться в качестве основы для всех дальнейших стадий жизненного цикла системы.

5.3.3 В соответствии с правилами GMP к системам водоподготовки применяются следующие основные требования:

- исключение возможности коррозии и деградации (применение материалов из нержавеющей стали AISI 316L, титана, для неметаллических частей – этиленпропиленовый каучук (этиленпропилендиеновый мономер каучука, EPDM), тефлон (политетрафторэтилен, PTFE, ПТФЭ);
- предотвращение попадания загрязнений в систему (соответствующий проект);
- предотвращение роста микроорганизмов в системе (отсутствие застойных мест);
- аттестация системы подготовки воды в полном объеме (DQ, IQ, OQ, PQ);
- валидация схемы получения любого типа воды, а также любых изменений;
- текущий контроль точек потребления воды.

Схемы получения воды приведены в приложении Ж.

Пример спецификации требований пользователя для системы подготовки ВО приведен в приложении К.

5.4 Санитарная обработка систем водоподготовки

5.4.1 Системы водоподготовки должны подвергаться периодической санитарной обработке. Используемые методы очистки следует учитывать при проектировании системы водоподготовки. Периодичность очистки может изменяться от еженедельной до ежегодной, в зависимости от системы. Эффективность методов очистки и интервалы времени устанавливаются во время аттестации. Санитарная обработка должна выполняться также, если ухудшаются результаты испытаний проб воды [6], [7].

5.4.2 Санитарную обработку системы рекомендуется проводить как тепловым, так и химическим способом. В процессе тепловой обработки следует обеспечивать однородность температуры по всей системе.

Примечание – Тепловой способ санитарной обработки системы подразумевает постоянную циркуляцию воды при высоких температурах или периодическое использование пара. Тепловые методы предотвращают образование развития биопленки, но они неэффективны, если требуется убрать уже образовавшуюся биопленку.

Тепловая санитарная обработка в настоящее время невозможна для модуля электродеионизации, поскольку установки электродеионизации, выдерживающие тепловую санитарную обработку, еще не разработаны. Напротив, существуют установки обратного осмоса, которые могут обрабатываться горячей водой. Возможность определяется типом используемой мембраны [6].

5.4.3 В процессе химической обработки следует обеспечить однородность распределения используемого вещества по системе. Химическая санитарная обработка может использоваться для всех элементов системы водоподготовки. После санитарной обработки необходимо проконтролировать удаление используемого вещества из системы.

Примечание – К химическим методам относится применение окисляющих агентов, например, галогеновых соединений, пероксида водорода, озона. Галогеновые соединения являются эффективными дезинфицирующими средствами, но они достаточно трудно выводятся из системы и недостаточно эффективны в случае уже образовавшейся биопленки. Соединения типа пероксида водорода, озона, окисляют компоненты мембран бактерий, что приводит к их гибели. [6].

5.4.4 Для угнетения роста микроорганизмов в системе можно использовать УФ-облучение с длиной волны 254 нм. Облучение ультрафиолетом сдерживает развитие биопленки в системе. Так как ультрафиолет обладает только частичной эффективностью против микроорганизмов планктонного происхождения и не уничтожает уже существующую биопленку, его рекомендуется использовать совместно с тепловой или химической обработкой. В таком сочетании он становится очень эффективным и может продлить интервал между процедурами санитарной обработки системы.

5.4.5 Частота санитарной обработки устанавливается пользователем во время аттестации и может варьироваться в зависимости от результатов мониторинга системы водоподготовки.

6 Хранение воды для фармацевтических целей

6.1. После получения вода для фармацевтических целей может непосредственно использоваться или поступать в емкости для хранения и последующего распределения к точкам потребления.

6.2 Воду для фармацевтических целей следует хранить в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение свойств воды в пределах требований действующих нормативных документов и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

6.3 Все используемые материалы, контактирующие с водой для фармацевтических целей, должны быть [7]:

- совместимы с температурой и химическими веществами, используемыми, используемыми для очистки и дезинфекции системы;

- устойчивыми к выщелачиванию в диапазоне рабочих температур;

- устойчивыми к коррозии, так как ВО, ВВО и ВДИ являются высококоррозионными средами.

Примечание – Материалами емкости для хранения воды для фармацевтических целей могут быть полипропилен, поливинилиденфторид (PVDF), ПТФЭ, нержавеющая коррозионностойкая сталь AISI 316 L (EN 1.44350 (ВДИ, ВВО, ВО), EN 1.4404 (ВВО, ВО), 3X17H14M2) или другие инертные материалы. Другие материалы, такие как непластифицированный поливинилхлорид (ПВХ), могут быть использованы для изготовления оборудования, используемого на предварительных стадиях очистки воды, например умягчителей.

6.4 В случае использования нержавеющей стали (как минимум, класса 316L), емкость должна быть пассивирована после начальной установки или после ремонтных работ, затрагивающих поверхность. Процесс пассивации должен осуществляться в соответствии с документированными процедурами.

6.5 Во избежание образования биопленки в неровностях и щелях емкость должна иметь гладкую внутреннюю поверхность, с шероховатостью (Ra) не более 0,8 мкм.

Примечание – При использовании нержавеющей стали применяются механические методы полировки и электрополировка. Электрополировка увеличивает сопротивление нержавеющей стали к поверхностной коррозии [7].

6.6 Емкость для хранения должна быть оптимально подобрана по объему исходя из производительности системы водоподготовки и удовлетворению требования пользователя по максимальному одновременному потреблению воды, а также обеспечить оборот воды по системе циркуляции от одного до пяти раз в час [3].

6.7 Емкость для хранения рекомендуется оборудовать системой душирования для обеспечения непрерывного смачивания всей внутренней поверхности сосуда (с применением шарового разбрызгивателя).

6.8 Во избежание застойных зон емкость рекомендуется устанавливать вертикально, а высота резервуара должна составлять не менее двух диаметров [3]. Конструкцией емкости должна быть предусмотрена возможность слить воду полностью.

6.9 Устанавливаемые на емкости воздушные фильтры должны задерживать микроорганизмы из окружающей среды, быть гидрофобными, обогреваемыми для предотвращения образования конденсата, который может привести к блокировке фильтра и микробной контаминации фильтра и емкости. Тестирование целостности фильтров рекомендуется проводить по месту их установки. Допускается проводить анализ целостности не подключенного в систему фильтра [7].

6.10 Для ВО может применяться хранение при комнатной температуре (менее 25 °С), так называемые холодные системы, с использованием следующей схемы:

- циркуляционная петля из нержавеющей стали AISI 316L или полимерных материалов (полипропилен, PVDF);

- накопительная емкость эллипсоидного типа из нержавеющей стали AISI 316L или высококачественного полимерного материала;

- УФ-лампы, стерилизующее фильтрование (при необходимости);

- насосная группа из основного и резервного насоса (при непрерывном процессе) для непрерывной циркуляции воды.

Пример петли хранения и распределения ВО показан на рисунке Л.1 приложения Л [6].

6.11 При температуре окружающей среды системы получения ВО особенно восприимчивы к микробиологическому загрязнению, особенно, когда оборудование не работает или низкая потребность в воде. Необходимо при организации хранения ВО предусмотреть следующее [7]:

- поддержание определенного уровня расхода воды в системе в любое время;
- контроль температуры в системе хранения после теплообменника или в помещении размещения системы водоподготовки (ориентировочное значение – менее 25 °С);
- использование УФ-обеззараживания;
- подбор материалов системы водоподготовки, выдерживающие термическую обработку;
- применение химической санитарной обработки (в том числе использование таких средств, как озон).

Примечание – Можно использовать комбинированную обработку путем озонирования и УФ-облучения. Вода озонируется до того, как поступит в емкость для хранения. Озон образуется из воздуха или чистого кислорода в электрическом поле напряжения. Озон поступает в воду через пористые газовые распылители, таким образом, убивая организмы или предотвращая микробный рост. Затем вода обрабатывается УФ-излучением, для уменьшения количества озона, растворенного в воде, и для того, чтобы вода без химических добавок поступала к точкам потребления [6].

6.12 Схема хранения ВВО аналогично схеме хранения ВО, см. 6.10, 6.11.

6.13 ВДИ следует хранить при температуре более 70 °С (горячее хранение). Системы, которые работают и поддерживаются при повышенных температурах, менее чувствительны к микробиологическому загрязнению по сравнению с холодными системами.

6.14 При необходимости длительного хранения ВДИ необходимо обеспечить ее циркуляцию, например, с использованием следующей схемы:

- циркуляционная петля из нержавеющей стали AISI 316L с шероховатостью не более 0,8 мкм с бесшовной сваркой;
- накопительная емкость эллипсоидного типа из нержавеющей стали AISI 316L с системой подогрева воды и контроля температуры;
- трубчатый теплообменник санитарного типа для охлаждения при заборе воды;
- насосная группа с магнитной муфтой из основного и резервного насоса для непрерывной циркуляции воды.

Примечание – Теплообменники должны иметь двойную оболочку, так как микротрещины могут привести к попаданию охлаждающей жидкости в воду.

6.15 Емкость для хранения ВДИ рекомендуется оборудовать:

- рубашкой для подачи пара и охлаждающей воды;
- системой душирования;
- системой термостатирования;
- гидрофобным воздушным фильтром;
- предохранительной мембраной;
- манометром;
- системой регулирования уровня.

6.16 Емкость для хранения ВДИ необходимо проектировать как сосуд под давлением [8], чтобы систему можно было обрабатывать паром.

6.17 Клапаны и разрывные мембраны для сброса давления должны иметь санитарное исполнение. Разрывные мембраны должны быть снабжены внешним показателем разрыва, чтобы предотвратить случайную потерю целостности системы [7].

6.18 Максимальную продолжительность хранения ВДИ необходимо устанавливать в ходе аттестации.

6.19 Системы малого и среднего размера могут комплектоваться единственной петлей с емкостями для хранения. Для сложных и крупных систем рекомендуется установить промежуточные емкости для хранения. На рисунке Л.2 (приложение Л) показано, как промежуточные емкости соединяются с главными емкостями [6].

Примечание – Преимущества использования промежуточных емкостей хранения: возможность более эффективного поддержания давления (меньше колебаний давления); удобный вывод из эксплуатации в течение обслуживания; большой буферный объем воды для фармацевтических целей; возможность использования труб меньшего диаметра в главных линиях. Недостатки: большая поверхность и большее количество компонентов в системе (выше микробиологический риск и больше затрат на обслуживание); более высокие инвестиционные затраты; увеличение производственных площадей.

7 Распределение воды для фармацевтических целей

7.1 Системы распределения воды для фармацевтических целей должны обеспечивать ее потребление при неизменном качестве воды. Системы распределения выполняются в виде циркуляционной петли с турбулентным потоком воды. Контаминация может возникнуть в результате

колонизации поверхностей или застойных зон водными бактериями с образованием биопленки. Гладкие поверхности, постоянное движение воды, отсутствие застойных зон являются главными требованиями к проекту в соответствии с GMP.

7.2 Следует избегать наличия стерилизующих фильтров в системе распределения воды для фармацевтических целей и в точках потребления, так как они представляют идеальную среду для культивирования организмов. Система должна быть спроектирована таким образом, чтобы качество воды достигалось без использования фильтров. Если это не возможно, необходимо подробно исследовать, почему качество воды не может быть достигнуто [6], [7].

7.3 Если теплообменники применяются для нагрева или охлаждения воды для фармацевтических целей в пределах системы, должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения попадания нагревающей или охлаждающей жидкости в воду. Более безопасны типы теплообменников с двойными трубами или пластинами. Если теплообменники используются, они должны быть расположены в постоянно циркулирующих петлях или субпетлях [6] системы, чтобы избежать застаивания воды в системах.

Примечание – Соединение петель показано на рисунке Л.2 (приложение Л). Необходимо отметить, что потребители не предусмотрены в петле, а только в субпетле. Соединение петля-субпетля показано на рисунке Л.3 приложения Л. Если потребителя необходимо присоединить, отделить или провести обслуживание, нужно выводить из эксплуатации только связанную с конкретным потребителем субпетлю, в то время как остальная часть системы может продолжать работать. Как видно на рисунке Л.3 приложения Л, должна быть связь в каждой петле или субпетле в начале и конце петли. При очистке системы, например, чистым паром, пар может быть подведен в начало петли. Еще одно предварительное условие – конденсатоотводчики в самом нижнем участке системы и регистрация температуры в конденсате для контроля эффективности санитарной обработки [6].

7.4 Охлаждение воды для фармацевтических целей для целей производства, должно осуществляться в течение минимально возможного времени. Количество циклов охлаждения и их продолжительность должны быть доказаны во время аттестации системы [7].

7.5 При проектировании системы распределения критическим является выбор оборудования для достижения необходимого давления воды в сети и точках разбора. При этом необходимо учитывать потери давления при трении воды о стенки трубопровода, потери в местах соединений, поворотов, подъемов распределительной петли и др. Необходимо учитывать среднесуточное, среднечасовое и пиковое потребление воды. При увеличении пиковых расходов воды рекомендуется организовывать семафорную систему разбора.

7.6 Циркуляционные насосы должны иметь санитарное исполнение с соответствующими уплотнениями, которые препятствуют загрязнению системы. В местах установки резервных насосов должно быть предусмотрено отсутствие застойных зон при сливе системы.

7.7 Конфигурация закольцованной системы распределения должна обеспечивать постоянный поток воды по трубопроводу. Скорость потока должна быть не менее 1,5 м/с [3] при отсутствии разбора воды в петле. Поддержание скорости для конкретной системы должно быть доказано во время аттестации, поддержание удовлетворительной работы системы должны быть проверено. В процессе эксплуатации системы распределения, краткосрочные колебания скорости потока воды не могут вызвать проблемы загрязнения при условии, что прекращение потока, изменение расхода или потеря давления не происходит.

Примечание – Поддержание непрерывной циркуляции турбулентного потока в системах распределения воды уменьшает вероятность образования биопленки. При ламинарном потоке вода в непосредственной близости от стенки трубы течет достаточно медленно, что может способствовать образованию биопленки. В гидродинамике степень турбулентности в потоке жидкости характеризуется числом Рейнольдса (Re). Если величина $Re < 2500$, то поток всегда ламинарен. По мере роста числа в диапазоне значений $2500 < Re < 5000$ степень турбулентности потока постепенно возрастает, а при $Re > 5000$ поток будет турбулентным [3].

Величина Re зависит от следующих величин: скорость потока, вязкость и плотность жидкости, внутренний диаметр трубопровода. Поскольку вязкость и плотность воды почти постоянна в некотором температурном диапазоне, а диаметр трубопроводов определен, характер потока определяется скоростью потока воды [6].

7.8 В системах распределения необходимо избегать образования условий, сдерживающих скорость потока.

7.9 Вода, выходящая из системы, не должна возвращаться обратно, поэтому при проектировании должны быть приняты меры для предотвращения обратного потока в системе. С этой целью в систему распределения встраиваются специальные клапаны, препятствующие возврату и смешиванию контаминированной воды с чистой водой.

7.10 При проектировании систем распределения следует обеспечивать кратчайшие длины трубопроводов и избегать застойных зон.

Примечание – Застойная зона может образоваться при ответвлении (точка потребления, субпетля) от главного трубопровода (см. рисунок 1), если главный поток не способен непрерывно ополаскивать зону и, таким образом, защитить ее от охлаждения или биологического загрязнения. Величина застойной зоны определяется

расстоянием между главной линией и перекрывающим устройством на вторичной линии подачи воды. Для вновь устанавливаемых систем распределения воды для фармацевтических целей рекомендуемое расстояние, определенное вышеуказанным образом, не должно быть большим, чем диаметр выполненного отвода от линии, умноженный на 1,5 [7]. Для существующих систем, при невозможности применения более жестких рекомендаций, возможно сохранение отношения длина-диаметр не более шести [3].

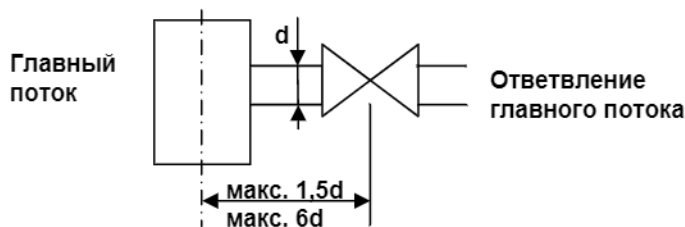


Рисунок 1 – Максимальное расстояние между главной линией и перекрывающим устройством на вторичной линии подачи

7.11 Линии трубопроводов должны быть ясно маркированы в отношении направления движения потока воды.

7.12 Трубопроводы холодной системы распределения должны быть изолированы от горячих труб.

7.13 Рост микроорганизмов может подавлять:

- УФ-источники излучения в трубопроводе;
- поддержание системы с подогревом (от 70 °С до 80 °С);
- периодическая дезинфекция системы с помощью горячей воды (рекомендуемая температура более 70 °С);
- стерилизации или дезинфекции системы периодически с использованием перегретой горячей воды или чистого пара;
- химическая санитарная обработка с использованием озона или других подходящих химических агентов. При использовании химической санитарной обработки важно доказать, что агент был удален до использования воды.

7.14 Содержание эндотоксинов может быть сведено к минимальному значению при тщательном контроле появления и размножения микроорганизмов, правильном проведении санитарной обработки системы, использовании фильтров, как по линии тока воды, так и в местах забора воды.

7.15 Требования к материалам поверхностей системы распределения, находящиеся в контакте с водой аналогичны требованиям, предъявляемым к материалам, находящимся в контакте с водой при ее хранении.

Примечание – Основным конструкционным материалом для системы хранения и распределения воды является нержавеющая сталь марки AISI 316L, другие марки стали могут корродировать под воздействием достаточно агрессивной в химическом отношении ВО, ВВО и ВДИ. Полимерные материалы, такие как полипропилен и PVDF используются в холодных контурах распределения ВО и ВВО.

7.16 Если в системе водоподготовки обнаружена «ржавчина», необходимо провести контроль качества воды, чтобы показать и оформить документально подтверждающие данные, что на качество воды, выходящей из системы, ее наличие не влияет, и что приняты меры для дальнейшего мониторинга системы водоподготовки. Это важно для доказательства возможности дальнейшей эксплуатации системы.

Примечание – Описание понятия «ржавчина», способы предотвращения ее появления и снижения влияния в системах водоподготовки приведено в приложении М.

7.17 Система водоподготовки может работать в режиме постоянной стерильности (закольцованная горячая система), или периодически проходить стерилизацию (во всех остальных случаях). Периодичность стерилизации системы должна быть установлена пользователем во время аттестации.

7.18 В точках отбора воды из систем, работающих при высоких температурах, необходимо устанавливать теплообменники для охлаждения воды. Точки отбора воды должны быть оборудованы мембранными вентилями санитарного исполнения. Необходимо предусмотреть возможность стерилизации участка отбора воды из системы.

7.19 Фитинги для трубопроводов и другие соединения не должны иметь трещин, способствующих колонизации поверхностей бактериями.

7.20 Шариковые и конические клапаны могут использоваться на ранних стадиях получения воды, но их не следует использовать в системе получения и распределения воды (после установок обратного осмоса и деионизации). Из-за особенностей своей конструкции такие клапаны легко контаминируются и не

поддаются очистке без предварительного демонтажа. Рекомендуется использовать клапаны диафрагменного типа, изготовленные из соответствующего материала (предпочтительно из покрытого неопреном тефлона).

7.21 В соответствии с правилами GMP должны соблюдаться следующие принципы конструкции трубопровода:

- непрерывное движение воды в турбулентном режиме со скоростью от 1,5 до 3 м/с;
- возможность полного удаления из системы воды и воздуха;
- трубопровод и все его компоненты должны быть изготовлены из нержавеющей стали (для горячих систем) или полимерных материалов (для холодных систем);
- ни одна часть трубопровода не должна находиться в горизонтальном положении;
- не должно быть потоков со встречным направлением;
- точки отбора воды должны быть спроектированы с учетом правила 1,5d или 6d диаметра;
- должна быть предусмотрена очистка системы паром.

7.22 Монтаж систем распределения воды для фармацевтических целей

7.22.1 При выборе техники монтажа следует иметь в виду, что при выполнении монтажных работ может быть нарушена механическая или санитарная целостность системы.

7.22.2 При установке клапанов необходимо обеспечить дренаж.

7.22.3 При установке трубопроводов должны быть предусмотрены достаточные уклоны для дренажа. Документация монтажа обязательно должна включать проверку степени уклона.

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

7.22.5 Сварка должна осуществляться по правилам, изложенным в ГОСТ 19521, [9].

7.22.6 Сварные швы на нержавеющей стали должны обеспечить надежные и крепкие стыки, имеющие ровную поверхность. Трубопроводы и соединения свариваются в среде инертного газа. Чтобы обеспечить постоянное качество сварки, следует применять орбитальную сварку с микропроцессорным управлением. Ручная сварка допустима только в тех случаях, когда невозможно установить орбитальную головку из-за отсутствия свободного места. При орбитальной сварке необходимо контролировать эндоскопом 10 % сварных швов, при ручной сварке – 100 %.

7.22.7 Необходимо вести документацию сварочных работ в соответствии с нормативными требованиями.

7.22.8 Для восстановления поверхности, затронутой при монтаже, предотвращения появления коррозии и источника микробного загрязнения, необходимо провести очистку и пассивацию.

Примечание – Пассивация заключается в удалении свободного железа с поверхности стали. Обычно она выполняется погружением стали в окисляющую среду, такую как раствор азотной или лимонной кислоты. В результате пассивации поверхность стали покрывается плотной защитной оксидной пленкой, предотвращающей дальнейшее окисление железа и выход его ионов с поверхности. В тех случаях, когда пассивация не воздействует на толщину или эффективность пассивированного слоя, она приносит пользу, делая поверхность чистой для дальнейшей обработки. В реальных условиях может потребоваться проведение периодической пассивации многих элементов систем подготовки ВДИ.

7.22.9 В тех случаях, когда могут потребоваться сочленения полимерных материалов, также требуется ровная, однородная внутренняя поверхность.

Примечание – Необходимо учесть, что из полимерных материалов могут вымываться пластификаторы, что может привести к увеличению содержания общего органического углерода выше значения, указанного в спецификации на данный тип воды.

7.22.10 Не допускается использование герметиков из-за возможности химических реакций и попадания их продуктов в воду.

7.22.11 Механические методы сочленения, такие как фланцевые разъемы, требуют особого внимания во избежание появления зазоров, сдвигов, проколов. Следует контролировать центровку соединяемых деталей, размеры прокладок, непрерывность изоляции.

Примечание – В тех местах системы, где соединение труб путем сварки невозможно, рекомендуется применять накидные зажимы с соответствующими прокладками [10].

7.22.12 Не допускается использование резьбовых соединений.

8 Контроль систем водоподготовки

8.1 Чтобы система водоподготовки оставалась в контролируемом состоянии, пользователю необходимо разработать соответствующую программу контроля. Данная программа должна включать:

- процедуры управления системой;
- мониторинг важнейших показателей качества воды и рабочего состояния системы;
- процедуры санитарной обработки системы и профилактики узлов системы;
- контроль изменений в системе и контроль рабочих условий.

8.2 Процедуры управления системой должны определять время и место проведения требуемых операций. Все процедуры должны быть документированы, детально определять цели каждой операции и ответственных за проведение той или иной операции. Пользователю необходимо разработать инструкции по проведению каждой операции, а также вести учет проводимых операций.

8.3 Основные требования к мониторингу систем водоподготовки приводятся в ТКП 436.

8.4 Пользователю необходимо установить периодичность процедур санитарной обработки, профилактического ухода за системой и документировать порядок их проведения. В рамках программы профилактики необходимо определить, какие меры проводятся, частоту данных работ, а также создать документацию, необходимую по каждому виду работ.

8.5 Контроль изменений в системе.

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

Примечание – Замена катионита (катионообменной смолы) в установке деионизации на аналогичный не будет изменением системы, а частью ее обслуживания, тогда как замещение теплообменника на УФ-лампу является примером критического изменения, которое требует аттестации.

8.6 Контроль качества воды.

8.6.1 В системе распределения ВО необходимо непрерывно контролировать скорость (или расход) потока, температуру и удельную электрическую проводимость воды. Если ВО используется для производства растворов для диализа, необходимо контролировать эндотоксины.

8.6.2 В системе распределения ВВО необходимо непрерывно контролировать скорость (или расход) потока, температуру, удельную электрическую проводимость воды, количество эндотоксинов.

8.6.3 В системе распределения ВДИ необходимо непрерывно контролировать скорость (или расход) потока, температуру, удельную электрическую проводимость воды, количество эндотоксинов. Рекомендуется проводить контроль содержания общего органического углерода.

8.6.4 Воду из систем распределения необходимо периодически контролировать на все параметры, согласно [2]. Периодичность контроля необходимо устанавливать при аттестации.

Примечание – Существуют два подхода к контролю химических и микробиологических параметров качества воды для фармацевтических целей. Контроль всех параметров в соответствии с [2] проводится в лабораторных условиях, поэтому непрерывный мониторинг всех нормируемых показателей сложен. Среди характеристик воды наиболее важными (критическими для качества получаемой воды) являются: «удельная электропроводность», «содержание общего органического углерода (ООУ)», «микробиологическая чистота» и «бактериальные эндотоксины». Первые два параметра определяют химическую, последние два – микробиологическую чистоту воды для фармацевтических целей. ООУ определяет химическую и микробиологическую чистоту. Перечисленные параметры рассматриваются как критические при выборе метода очистки воды.

8.7 Проведение контрольных замеров и пробоотбора.

8.7.1 Системы водоподготовки должны проходить контроль с частотой, достаточной для того чтобы существовала уверенность в постоянном соответствии воды требованиям действующих нормативных документов.

8.7.2 Необходимо составить перечень точек потребления воды, подлежащих контролю, а также очередность контроля данных точек.

Примечание – При составлении плана замеров и пробоотбора необходимо принимать во внимание характеристики проверяемой воды. Например, системы ВДИ из-за более жестких требований нуждаются в более частых и более тщательных замерах.

8.7.3 При замерах особое внимание нужно уделять тому, чтобы проба была репрезентативной. Перед замером место отбора пробы должно быть обработано так, чтобы исключить возможность контаминации. Пробы для микробиологического контроля должны пройти немедленную проверку, или же должным образом храниться до начала анализа.

Примечание – Необходимо обеспечить целостность пробы. Образцы, поставляемые в лабораторию должны отражать физические, химические и биологические характеристики основной массы воды. Вследствие высокой растворяющей способности воды и природы микроорганизмов, эти характеристики могут быстро измениться. Например, популяция микроорганизмов в идеальных условиях может удваиваться или утраиваться каждый час. Микроорганизмы способны расти при очень низких температурах и в экстремальных условиях недостатка питательных веществ. Даже дистиллированная вода может содержать достаточно питательных веществ для поддержки роста таких бактерий, как некоторые виды *Pseudomonas*.

8.7.4 Персонал, отбирающий пробы, должен пройти обучение практике асептического отбора проб и последующего обращения с ними для уменьшения риска контаминации воды.

8.7.5 Точки пробоотбора должны иметь санитарное исполнение. Для таких подсистем, как установки деионизации и обратного осмоса, их следует выбирать как можно ниже по ходу движения воды, чтобы

более точно оценить качество воды, поступающей в следующую подсистему. Все точки отбора воды на предприятии должны периодически проверяться.

8.7.6 Обычно требуется от 100 до 500 мл воды для пробы, пробы объемом от 1 до 2 мл недопустимы [10].

8.7.7 Тара для проб должна быть стерильной, позволяющей осуществить безопасное укупоривание. Пластмассовая тара при повторной стерилизации в автоклаве может деформироваться, поэтому качество повторно используемой тары необходимо тщательно проверять. Некоторые компоненты могут высвобождаться из пластмассы и влиять на результаты испытания на содержание общего органического углерода. Поэтому рекомендуется использовать одноразовые стерильные контейнеры из инертного материала [10].

8.7.8 Тару следует соответствующим образом маркировать. На этикетке должны быть указаны дата, время и место отбора пробы, а также фамилия сотрудника, отобравшего пробу. Этикетка должна быть прочно прикрепленной к контейнеру. Допускается использование маркеров с несмываемым красителем, однако, следует учитывать, что растворитель может проникать через стенку пластмассового контейнера, внося вклад в содержание соединений углерода в воде. Этикетку или надпись следует полностью удалять при повторном использовании тары [10].

8.7.9 Если испытание не проводится в течение нескольких часов, пробу сразу после отбора необходимо охладить до температуры не выше 8 °С, но не замораживать. Пробы, отобранные из систем с горячей водой, следует охлаждать быстро. Если пробу необходимо транспортировать в отдаленную лабораторию, необходимо использовать упаковку с охлаждением, чтобы обеспечить нужную температуру. Включение в транспортную тару устройства записи и выдачи температурных данных является наилучшей практикой [10].

8.7.10 По прибытии в лабораторию необходимо записать состояние и температуру образца, чтобы исследовать результаты испытаний, не удовлетворяющие спецификации [10].

8.7.11 Необходимо создать систему регистрации и прослеживания испытываемых образцов.

8.7.12 Персонал лаборатории должен записывать время начала микробиологического испытания [10].

8.7.13 Концентрацию свободных микроорганизмов (количественный микробиологический показатель) рекомендуется использовать как индикатор уровня загрязнения системы и основой для установления пределов, требующих принятия мер.

Примечание – С помощью микробиологических испытаний можно оценить только концентрацию свободных микроорганизмов, присутствующих в системе. Микроорганизмы в биопленках представляют постоянный источник загрязнения, их трудно измерить и дать количественную оценку. Постоянное наличие повышенной концентрации свободных микроорганизмов обычно является индикатором развития биопленки. Хорошую корреляцию с уровнем микробиологической чистоты дает анализ такого показателя как содержание общего органического углерода в воде. Опыт показывает, что при содержании ООУ от 100 до 500 мкг/л обеспечивается микробиологическая чистота воды.

8.8 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер.

8.8.1 При получении воды для фармацевтических целей необходимо определить количественные микробиологические показатели в качестве пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер.

Примечание – В большинстве современных микробиологических методик требуется как минимум 48 часов для получения определенных результатов. К этому времени вода, из которой были взяты контрольные пробы, будет уже использована в ходе технологического процесса. В случае несоответствия необходимым требованиям потребовалось бы забраковать продукцию. Установление пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер, помогает избежать таких ситуаций.

8.8.2 Порядок определения пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер приведен в ТКП 436.

Приложение Б (справочное)

Типы воды для фармацевтических целей

Б.1 Вода для фармацевтических целей подразделяется на следующие типы:

- вода для инъекций (ВДИ);
- вода очищенная (ВО);
- вода высокоочищенная (ВВО).

Б.2 ВДИ является водой для производства парентеральных лекарственных средств, где вода применяется в качестве растворителя (нерасфасованная ВДИ или ВДИ «in bulk»), и для растворения или разведения субстанций или лекарственных средств для парентерального введения непосредственно перед их использованием (стерильная ВДИ).

Б.2.1 При контроле химической чистоты ВДИ возникает мало серьезных проблем. Критическим аспектом является обеспечение постоянного микробиологического качества (удаления из воды бактерий и бактериальных эндотоксинов). Дистилляция как метод очистки имеет длительную историю надежной эффективности и может быть валидирована как единый процесс, поэтому, в настоящее время остается единственным официальным методом для получения ВДИ.

Б.3 ВО получают из воды питьевой путем различных операций (или их комбинаций): дистилляции, ионообмена, обратного осмоса, фильтрования и др.

Б.3.1 ВО применяется для производства лекарственных средств, для которых не требуется использование стерильной и апиrogenной воды. ВО применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования, в лабораторной практике, а также в производстве лекарственных средств местного и перорального применения. В производстве инъекционных и инфузионных лекарственных средств ВО может использоваться на первых стадиях подготовки оборудования и емкостей, например, для мойки ампул и флаконов. ВО, которая проходит испытания на эндотоксины, может использоваться в производстве растворов для диализа.

Б.4 ВВО предназначена для использования в производстве продукции, где необходима вода высокого биологического качества, за исключением тех случаев, когда требуется использование ВДИ, например, для конечного ополаскивания посуды и оборудования перед стерилизацией и в качестве растворителя при приготовлении инъекционных и инфузионных лекарственных форм.

Б.4.1 ВВО получают из воды питьевой. Современные методы ее получения включают, например, двухступенчатый обратный осмос в комбинации с другими подходящими методами, такими как ультрафильтрация и деионизация. ВВО соответствует тем же стандартам качества, что и ВДИ, но методы ее получения считаются менее надежными, чем дистилляция и, таким образом, данный тип воды не рекомендуется использовать в качестве ВДИ.

Приложение В
(рекомендуемое)

Качество воды для фармацевтических целей (в соответствии с [2])

В.1 Показатели качества воды для фармацевтических целей приведены в таблице В.1.

Таблица В.1 – Показатели качества воды для фармацевтических целей [2]

Показатели	ВО		ВВО	ВДИ	
	«in bulk»	в контейнерах		«in bulk»	стерильная
Описание	Прозрачная бесцветная жидкость				
Содержание общего органического углерода, мг/л, не более	0,5*	0,5		0,5	
Удельная электропроводность (при +25 °С), мкСм см ⁻¹ , не более		5,1	1,3	25 для контейнеров V≤10 мл (5 для контейнеров V>10 мл)	
Нитраты, % (ppm), не более	0,00002 (0,2)				
Алюминий**, % (мкг/л), не более	0,000001 (10)				
Тяжелые металлы, % (ppm), не более	0,00001 (0,1)				
Кислотность или щелочность	–	Должна выдерживать требования к ВО в контейнерах [2]	–	Должна выдерживать требования к ВДИ «стерильная» [2]	
Восстанавливающие вещества	Не должно быть выявлено	Не должно быть выявлено	–	Не должно быть выявлено	
Хлориды, % (ppm), не более	–	Не должно быть выявлено	–	0,00005 (0,5) для контейнеров V≤100 мл (не должно быть выявлено для контейнеров V>100 мл)	
Сульфаты	–	Не должно быть выявлено	–	Не должно быть выявлено	
Соли аммония, % (ppm), не более	–	0,00002 (0,2)	–	0,00002 (0,2)	
Кальций и магний	–	Не должно быть выявлено	–	Не должно быть выявлено	
Остаток после выпаривания, % (мг), не более	–	0,001 (1)	–	0,004 (4) для контейнеров V≤10 мл (0,003 (3) для контейнеров V>10 мл)	
Механические частицы	–		–	Должна выдерживать испытание (см. тест «невидимые частицы» 2.9.19 [4])	

Окончание таблицы В.1 – Показатели качества воды для фармацевтических целей [2]

Показатели	ВО		ВВО	ВДИ
	«in bulk»	в контейнерах	«in bulk»	стерильная
Суммарное количество жизнеспособных аэробов, КОЕ /мл, не более	100		0,1	–
Стерильность	–		–	Должна выдерживать испытание на стерильность (см. 2.6.1 [4])
Бактериальные эндотоксины ^{***} , МЕ/мл, менее	0,25 ^{**}		0,25	
Пирогенность ^{***}	–		Апирогенна	
* Тесты являются альтернативными.				
** Определяется, если вода предназначена для производства растворов для диализа.				
*** Тесты «Бактериальные эндотоксины» и «Пирогенность» являются альтернативными.				

Приложение Г
(рекомендуемое)

Использование воды для фармацевтических целей (в соответствии с [11])

Г.1 Вода, присутствующая как вспомогательное вещество в окончательном составе лекарственного средства

Г.1.1 Вода является наиболее распространенным вспомогательным веществом, входящим в состав лекарственного средства: минимальное качество воды зависит от предполагаемого использования продукции. ВДИ требуется для такой продукции, которая предназначена для парентерального введения, и которая включает растворы для гемофильтрации и гемодиализной фильтрации, а также перитонеального диализа.

Г.1.2 Из практических соображений, производители лекарственных средств часто используют ВДИ для приготовления офтальмологических, стерильных назальных/ушных и кожных лекарственных средств. В таких ситуациях ВВО может быть полезной альтернативой, предоставляя дополнительное преимущество по удовлетворению нужд фармацевтической промышленности в больших объемах воды.

Рекомендуемые соответствия качества воды производимым лекарственным средствам приведены в таблице Г.1.

Таблица Г.1 – Стерильные лекарственные средства

Стерильные лекарственные средства	Минимально приемлемое качество воды
Парентеральные	ВДИ
Офтальмологические	ВО или ВВО
Растворы для гемофильтрации	ВДИ
Растворы для гемодиализной фильтрации	ВДИ
Растворы для перитонеального диализа	ВДИ
Растворы для ирригации	ВДИ
Назальные/ушные	ВО или ВВО
Кожные	ВО или ВВО

Г.1.3 Требования к степени чистоты воды для главных категорий нестерильных лекарственных средств приведены в таблице Г.2. За исключением некоторых лекарственных средств, вводимых в организм ингаляционным способом, ВО имеет приемлемую степень чистоты для всей нестерильной продукции.

Таблица Г.2 – Нестерильные лекарственные средства

Нестерильные лекарственные средства	Минимально приемлемое качество воды
Оральные	ВО
Растворы для ингаляции	ВО, ВВО, ВДИ*
Кожные	ВО, вода питьевая**
Назальные/ушные	ВО
Ректальные/вагинальные	ВО

* При некоторых заболеваниях, например, кистозном фиброзе, лекарственные средства, вводимые ингаляционным способом, должны быть стерильными и апиrogenными. В таких случаях необходимо использовать ВДИ или ВВО.

** Для некоторой продукции, такой как использующиеся в ветеринарной практике растворы для промывания сосков, приемлемо использовать воду питьевую при обосновании и получении разрешения, учитывая изменчивость химического состава и микробиологическое качество.

Г.2 Вода, используемая в производстве фармацевтических субстанций и лекарственных средств за исключением воды, присутствующей в качестве вспомогательного вещества в конечном составе лекарственного средства

Г.2.1 Выбор приемлемой чистоты воды будет в значительной степени зависеть от стадии, на которой ее предполагается использовать во время производства, последующих технологических стадий и природы готовой продукции. Информация по приемлемому качеству воды для производства фармацевтических субстанций, стерильных и нестерильных лекарственных средств приведены в таблицах Г.3 и Г.4.

№ 2023113123353, 194843, 34800, 34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минскфарма" для Сиволош Юрий Николаевич
 Дата печати: 13.11.2023

Таблица Г.3 – Вода, используемая во время производства фармацевтических субстанций

Технологический процесс	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Синтез всей промежуточной продукции для фармацевтической субстанции до стадий ее выделения и очистки	Нет требований по стерильности или апиrogenности фармацевтической субстанции или лекарственного средства, в котором она будет использоваться	Вода питьевая, ВО *
Ферментация	Нет требований по стерильности или апиrogenности фармацевтической субстанции или лекарственного средства, в котором она будет использоваться	Вода питьевая, ВО *
Экстрагирование из растительного материала	Нет требований по стерильности или апиrogenности фармацевтической субстанции или лекарственного средства, в котором она будет использоваться	Вода питьевая **
Заключительное выделение и очистка	Нет требований по стерильности или апиrogenности фармацевтической субстанции или лекарственного средства, в котором она будет использоваться	Вода питьевая, ВО *
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция нестерильна, но предназначена для использования в стерильном, непарентеральном лекарственном средстве	ВО
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция стерильна и не предназначена для парентерального применения	ВО
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция нестерильна, но предназначена для использования в стерильном, парентеральном лекарственном средстве	ВО с уровнем содержания эндотоксинов 0,25 едЭ/мл и микробиологическим контролем
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция стерильна и апиrogenна	ВДИ

*Необходимо использовать ВО, если имеются технические требования для большей химической чистоты.
 **Заявителю необходимо продемонстрировать, что потенциальные изменения в качестве воды, особенно в отношении содержания минеральных веществ, не оказывают влияние на состав экстракта.

Таблица Г.4 – Вода, используемая во время производства лекарственных средств, которая не присутствует в их окончательном составе

Производство	Минимально приемлемое качество воды
Грануляция	Вода питьевая, ВО*
Покрывание таблеток оболочкой	ВО
Использование в составе перед нестерильной лиофилизацией	ВО
Использование в составе перед стерильной лиофилизацией	ВДИ

* Для некоторых ветеринарных премиксов, например, гранулированных концентратов, может быть приемлемым использование воды питьевой при обосновании и получении разрешения, учитывая изменчивость их химического состава и микробиологическое качество.

Г.3 Вода, используемая для мойки/ополаскивания оборудования, тары, элементов укупорки

Г.3.1 Как правило, при конечном ополаскивании оборудования, тары, элементов укупорки необходимо использовать воду того же качества, что и на конечной стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных средств. Требования к воде, используемой при мойке/ополаскивании, приведены в таблице Г.5.

Таблица Г.5 – Вода, используемая для мойки/ополаскивания

Мойка/ополаскивание оборудования, тары, элементов укупорки	Вид продукции	Минимально приемлемое качество воды
Начальное ополаскивание	Промежуточная продукция и фармацевтические субстанции	Вода питьевая
Конечное ополаскивание	Фармацевтические субстанции	Использовать воду того же качества, что и в производстве фармацевтических субстанций
Начальное ополаскивание, включая CIP* оборудования, тары, элементов укупорки, если применимо	Нестерильные лекарственные средства	Вода питьевая
Конечное ополаскивание, включая CIP* оборудования, тары, элементов укупорки, если применимо	Нестерильные лекарственные средства	ВО или вода того же качества, которая используется в производстве лекарственных средств, если она более высокого качества, чем вода очищенная
Начальное ополаскивание**, включая CIP* оборудования, тары, элементов укупорки, если применимо	Стерильная продукция	ВО
Конечное ополаскивание***, включая CIP* оборудования, тары, элементов укупорки, если применимо	Стерильные лекарственные средства непарентерального применения	ВО или вода того же качества, которая используется в производстве лекарственных средств, если она более высокого качества, чем ВО
Конечное ополаскивание***, включая CIP* оборудования, тары, элементов укупорки, если применимо	Стерильные парентеральные лекарственные средства	ВДИ, ВВО****

* CIP – очистка на месте (cleaning in place).

** Для некоторых емкостей, например, пластмассовых контейнеров для глазных капель может не требоваться начальное ополаскивание. Это связано с тем, что в результате может увеличиться выделение частиц.

*** Если после ополаскивания оборудование высушивают 70 % раствором спирта, спирт следует разбавлять водой того же качества, как у воды для конечного ополаскивания.

**** Если применяется последующая стадия депирогенизации, приемлемо использование ВВО при соответствующем обосновании и наличии данных по валидации.

№ 2023113123353, 194843, 34800, 34800 Рабочий экземпляр ответственного республиканское унитарное предприятие "Минскинтеркаст" для Сиволаш Юрий Николаевич
 Дата печати: 13.11.2023 12:33:53 Распечатан Сиволаш Юрий Николаевич

Приложение Д (справочное)

Процессы, применяемые при получении воды для фармацевтических целей

Д.1 Приготовление воды для фармацевтических целей можно разделить на три этапа:

- предварительная подготовка (обезжелезивание, многослойное фильтрование);
- основная обработка (обратный осмос, деионизация, нанофильтрация);
- обеззараживание (озонирование, УФ-обработка).

Предварительная подготовка воды

Д.2 При получении воды для фармацевтических целей вода питьевая обычно подвергается предварительной обработке, поскольку содержит большое количество нежелательных примесей, которые могут вызвать загрязнение последующих элементов системы очистки. Практически каждая из схем получения ВО, ВВО и ВДИ в качестве начальных стадий включает в себя предварительную подготовку: подогрев и термостатирование (при необходимости), фильтрование через многослойные фильтры, умягчение и фильтрование через фильтр с активированным углем. Иногда проводят хлорирование воды для предупреждения роста и удаления микроорганизмов с последующим удалением остатков активного хлора из воды.

Д.3 Схема предварительной подготовки воды включает несколько стадий, от физического удаления загрязнений воды до ее химической обработки. Первоначально вода проходит через грубые фильтры для удаления частиц песка, гравия и более крупных объектов. Затем воду пропускают через многослойные фильтры со средами различного типа, позволяющими удалить взвешенные твердые частицы размером от 5 до 10 мкм. Все фильтры подобного типа требуют периодической промывки.

Подогрев и термостатирование

Д.3.1 Поддержание температуры воды в заданных пределах особенно важно при наличии в схеме водоподготовки стадии обратного осмоса. При низких температурах пропускная способность мембраны существенно снижается. Вода высокой температуры может растворять ионообменные смолы.

Д.3.2 Оборудованием этой стадии могут быть теплообменники с применением одного из видов энергоносителей (пар, газ, электричество, вода). Автоматическая схема должна обеспечивать поддержание температуры в заданных пределах. Поверхность оборудования, соприкасающаяся с водой не должна ухудшать ее качество. Температура воды измеряется температурными датчиками.

Первичное фильтрование

Д.3.3 Технология фильтрования играет важную роль в предварительной обработке воды. Эффективность отсеивания частиц значительно варьируется, начиная от грубых фильтров и заканчивая мембранными фильтрами. Промышленностью выпускается широкий диапазон конструкций фильтрующих устройств в зависимости от их применения.

Д.3.4 Грубое фильтрование удаляет из воды частицы размером более от 80 до 100 мкм, что позволяет избежать закупорки крупными механическими частицами различных узлов системы получения воды.

Д.3.5 В качестве оборудования для грубого фильтрования чаще всего используются напорные многослойные фильтры с песчаной набивкой. Выбор сорта песка зависит от результатов анализа воды с учетом сезонных изменений. Фильтр периодически регенерируется промывкой. Исправность многослойного фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

Д.3.6 Одним из важных элементов системы предварительной подготовки воды является осадочный фильтр или фильтр обезжелезивания. Современные материалы для обезжелезивания позволяют проводить каталитическое окисление растворенных в воде соединений железа и марганца переводом их в нерастворимую форму и последующим фильтрованием. Комбинация осадочного фильтра с антрацитовым (угольным) фильтром способна эффективно удалить взвешенные твердые частицы размером от 5 до 10 мкм.

Д.3.7 Регенерация фильтрующего материала во многих современных установках проводится автоматически обратным током воды или раствором перманганата калия.

Умягчение

Д.3.8 Следующей стадией предварительной обработки воды питьевой обычно является ее умягчение. Умягчение позволяет понизить жесткость воды за счет удаления ионов кальция и магния. Умягчение позволяет значительно снизить содержание ионов перед подачей воды для очистки на ионообменники и мембраны обратного осмоса. Умягчение является частным случаем ионного обмена [3].

Д.3.9 В качестве оборудования на этой стадии могут служить автоматические умягчители, заполненные катионитом и работающие на принципе замены ионов кальция и магния ионами натрия.

не превышающий 0,1 мг/л. Для снижения возможной микробиологической контаминации воды после электродеионизации используются установки УФ-облучения или субмикронного фильтрования.

Д.9 Контроль правильности работы деионизаторов осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

Обратный осмос

Д.10 Обратный осмос относится к мембранным методам разделения воды и растворенных в ней соединений. Методы мембранного разделения все больше внедряются в схемы очистки воды. Они протекают без фазовых превращений и требуют для своей реализации значительно меньших затрат энергии, сопоставимых с минимальной теоретически определяемой энергией разделения.

Д.11 Мембранные методы очистки основаны на свойствах перегородки (мембраны), обладающей селективной проницаемостью, благодаря чему возможно разделение без химических и фазовых превращений. Мембранные методы получения ВО широко используются в мировой практике и признаны экономически целесообразными и перспективными.

Д.12 На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой системы мембран, конструктивно выполненные в виде патронов. Мембраны имеют размеры отверстий от 0,0001 до 0,001 мкм.

Д.13 Обратный осмос обеспечивает самый тонкий уровень фильтрования. Обратноосмотическая мембрана действует как барьер для всех растворимых солей, неорганических молекул, органических молекул с молекулярной массой более 100 Да, а также для микроорганизмов и пирогенных веществ. В среднем содержание растворенных веществ после стадии обратного осмоса снижается до значения от 1 % до 9 %, органических веществ – до 5 %, коллоидные частицы, микроорганизмы, пирогены отсутствуют. Вода, получаемая обратным осмосом, содержит минимальное количество органического углерода. Среди преимуществ обратного осмоса следует отметить простоту, невысокие затраты на сервис и технический уход. Система легко подвергается мойке, дезинфекции и очистке, не требует сильных химических реагентов и, соответственно, необходимости их нейтрализации. Однако и у этого метода есть свои недостатки. Обратный осмос не способен полностью удалять все примеси из воды и обладает низкой способностью к удалению растворенных органических веществ с малой молекулярной массой. По сравнению с системами ионного обмена обратный осмос не позволяет значительно снизить удельную электропроводность, в частности из-за высокого содержания углекислого газа в воде. Материал мембран является достаточно хрупким, возможно нарушение его целостности и, вследствие этого, нарушение работы всей обратноосмотической установки.

Д.14 Химическая очистка мембран установки обратного осмоса является несложной и заключается в обеспечении рециркуляции раствора кислоты, щелочного раствора с детергентом, дезинфицирующего раствора (содержащего в зависимости от вида мембраны активный хлор, формалин или бисульфит натрия).

Д.15 Контроль систем обратного осмоса осуществляется испытанием целостности мембран. Обязателен контроль уровня микробной контаминации и/или содержания органического углерода. Рекомендуется осуществлять мониторинг перепада давлений, удельной электропроводности, объема получаемого пермеата (фильтрата).

Мембранная дегазация

Д.16 Растворенные в воде газы (O_2 , CO_2 и др.) проникают через мембрану посредством создания на ней перепада давления и вымываются с мембраны воздухом [6].

Наночелчтрация

Д.17 Этот процесс может рассматриваться как вариант основного процесса обратного осмоса. Наночелчтрация использует мембраны, специально приспособленные для достижения высокой степени отделения мнововалентных ионов по сравнению с одновалентными. Приемлемый выходной поток может быть достигнут при относительно низком рабочем давлении, и процесс иногда называют низконапорным обратным осмосом. Все это означает, что основным применением наночелчтрации является умягчение воды, включающее удаление таких ионов как кальций, магний, барий, стронций [13].

Д.18 Наночелчтрация может быть эффективным методом удаления органики с молекулярной массой от 200 до 400 Да и, особенно в последнее время, все в большей степени используется производящими чистую воду фирмами для обработки исходной воды, содержащей высокий уровень гуминовых соединений как продукта разложения растений, придающей природной воде «цветность» [13].

Ультрафильтрация

Д.19 Ультрафильтрация представляет собой технологию, также использующую полупроницаемые мембраны, но в отличие от устройств обратного осмоса она основана в большей степени на механической сепарации воды и загрязняющих веществ. Эта технология может оказаться подходящей в качестве промежуточной или заключительной стадии очистки, может рассматриваться как альтернатива микрофильтрации.

Д.20 Оборудование представляет собой системы мембран. Ультрафильтрационные мембраны имеют диаметр пор от 0,1 до 0,001 мкм. Вещества, задерживаемые ультрафильтрационной мембраной, располагаются в области молекулярных масс от 10 до 1 000 кДа. Вода проникает через мембрану, в то время как загрязнения задерживаются.

Д.21 Для контроля эффективности работы ультрафильтрационной установки рекомендуется проводить постоянный мониторинг температуры подаваемой воды, общего органического углерода, перепада давлений, проведение испытаний на целостность фильтров, микробиологический контроль.

Микрофильтрация

Д.22 Микрофильтрация позволяет удалить из воды мелкие частицы и клетки микроорганизмов. Применяются различные фильтры: глубинные (керамические, фарфоровые, фторопластовые с размером пор от 3 до 4 мкм), стеклянные (около 2 мкм), бумажно-асбестовые (менее 0,3 мкм). Фильтры с диаметром пор от 2 до 3 мкм используют перед мембранами обратного осмоса и ультрафильтрации. Фильтры с диаметром пор 0,22 мкм – на конечной стадии схемы получения ВВО и ВДИ.

Дистилляция

Д.23 Является традиционным, эффективным и надежным методом, обеспечивающим высокую степень очистки, возможность получения горячей воды и обработки установки паром, что важно при производстве лекарственных средств в соответствии с правилами GMP. В процессе дистилляции вода переводится в пар и обратно в жидкую фазу, при этом происходит отделение примесей. Дистилляция является наиболее эффективным методом очистки воды для разных целей.

Д.24 В качестве оборудования на этой стадии используются одно- или многокорпусные дистилляторы. Наиболее эффективны многокорпусные установки. В них вода последовательно перегоняется через несколько колонн (обычно от трех до восьми). В основе работы многоступенчатого дистиллятора заложен принцип многократного выпаривания и конденсации предварительно подготовленной воды. Исходная вода движется в противотоке с конденсатом и поэтапно нагревается на каждой ступени. Одновременно с этим охлаждается и конденсируется дистиллят, что приводит к значительной экономии энергии.

Обеззараживание воды

УФ-облучение

Д.25 Фотохимическое окисление воды УФ-лучами с длинами волн 185 и 245 нм может устранять следы органических соединений и убивать микроорганизмы в воде. УФ-облучение с длиной волны 254 нм может быть использовано также и для предотвращения размножения бактерий в резервуарах для хранения воды.

Д.26 Оборудование представляет собой лампы УФ-излучения. Для обработки воды УФ-облучением используются аппараты с погруженным и непогруженным источниками излучения.

Д.27 Для контроля эффективности работы УФ-ламп следует измерять интенсивность УФ-излучения, температуру нагрева ламп, осуществлять микробиологический контроль.

Озонирование

Д.28 Озон является сильным окислителем. Поэтому технологию озонирования можно использовать для поддержания микробиологической чистоты воды, особенно в системе распределения. Так как озон имеет достаточно короткое время полураспада в воде, он должен подаваться в систему постоянно.

Приложение Е (справочное)

Сравнительная характеристика различных процессов очистки воды

Е.1 Сравнение различных процессов, применяемых при получении воды для фармацевтических целей, приведено в таблице Е.1.

Таблица Е.1 – Преимущества и недостатки различных методов очистки и способов обработки, используемых при получении ВО, ВВО и ВДИ

Метод обработки и очистки воды	Удаление примесей и загрязнений из воды очищенной и ВДИ					
	раствор. минералы	раствор. газы	раствор. органические соединения	частицы	микроорганизмы	пирогены
Дистилляция	Отл., хор. ¹⁾	Слаб.	Хор.	Отл.	Отл.	Отл. ²⁾
Деионизация	Отл.	Отл.	Слаб.	Слаб.	Слаб.	Слаб.
Обратный осмос	Хор. ³⁾	Слаб.	Хор.	Отл.	Отл.	Отл.
Фильтрование через активированный уголь	Слаб.	Слаб. ⁴⁾	Отл., хор. ⁵⁾	Слаб.	Слаб.	Слаб.
Микрофильтрование	Слаб.	Слаб.	Слаб.	Отл.	Отл.	Слаб.
Ультрафильтрование	Слаб.	Слаб.	Хор. ⁶⁾	Отл.	Отл.	Отл.
УФ-облучение	–	Слаб.	Отл., хор. ⁷⁾	–	Хор. ⁸⁾	Слаб.

Отл. - способный к полному или почти полному удалению;

Хор. – способный к удалению большей части;

Слаб. – незначительное удаление или отсутствие эффекта.

¹⁾ Сопротивление воды, очищаемой путем дистилляции на порядок меньше по величине, чем у воды, получаемой деионизацией, главным образом, из-за присутствия СО₂.

²⁾ Дистилляция не разрушает пирогены. Исключением являются дистилляторы, в которых пирогены удаляются за счет центробежных сил [3].

³⁾ Остаточная концентрация растворенных минералов зависит от их начальной концентрации в питающей воде.

⁴⁾ Активированный уголь удаляет из воды хлор путем хемосорбции.

⁵⁾ Имеются специальные сорта активированного угля, обладающие отличной способностью к удалению следов органических соединений.

⁶⁾ При ультрафильтровании удаляются органические вещества путем удерживания на ультрамембране в зависимости от их молекулярной массы.

⁷⁾ Разработаны определенные системы УФ-окисления, обладающие отличной способностью к удалению следов органических соединений. Не следует путать их с УФ-стерилизаторами.

⁸⁾ УФ-системы, не удаляя физически бактерии и другие микроорганизмы, обладают бактерицидными или бактериостатическими свойствами, зависящими от интенсивности, времени контакта и скорости потока воды.

Е.2 Общая схема метода очистки воды, основанного на мембранном фильтровании, представлена на рисунке Е.1.

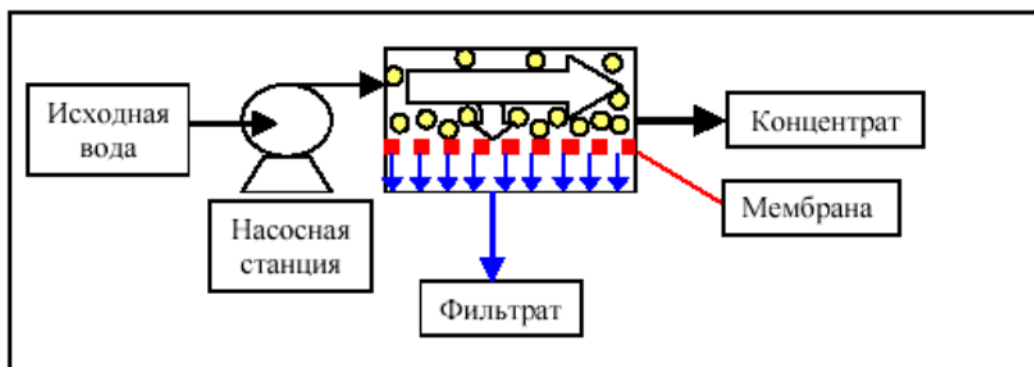


Рисунок Е.1 – Общая схема метода очистки воды, основанного на мембранном фильтровании

Е.3 Размеры задерживаемых примесей и разность давлений на мембранах при использовании различных мембранных технологий очистки воды приведены на рисунке Е.2.

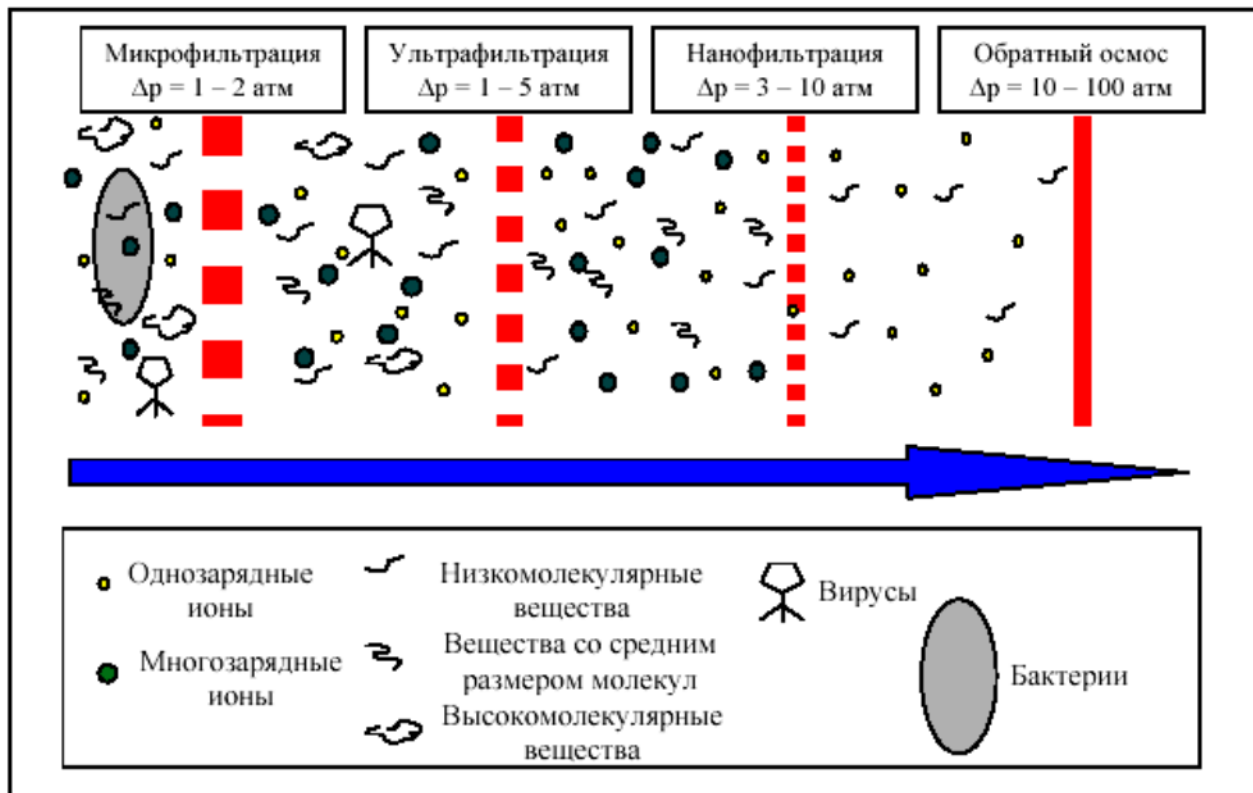


Рисунок Е.2 – Размеры задерживаемых примесей и разность давлений на мембранах при использовании различных мембранных технологий очистки воды

Е.4 Представление о размерах примесей, удаляемых с помощью различных мембранных процессов очистки воды, представлены в таблице Е.2 [13].

Таблица Е.2 – Примерное представление о размерах примесей, удаляемых с помощью различных мембранных процессов очистки воды

Размер (мкм)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻¹	1	10
Составляющие примеси	ионы	молекулы пирогены	макромолекулы/коллоиды		бактерии	мелкие частицы
Мембранные процессы очистки	ОО	УФ		МФ		

ОО – обратный осмос;
 УФ – ультрафилтрация;
 МФ – микрофилтрация.

Приложение Ж (справочное)

Схемы подготовки воды

Ж.1 Комбинация процессов очистки зависит от качества исходной воды. Результаты анализов воды питьевой могут использоваться для начального планирования того, какой набор методов водоподготовки (состав оборудования) даст желаемый результат.

Схемы получения ВО

Ж.2 Схемы получения ВО в виде комбинации процессов очистки приведены в таблице Ж.1.

Таблица Ж.1 – Комбинации процессов очистки для получения ВО

Наименование процесса	Цель	Схема								
		1 [6]	2 [6]	3 [6]	4 [6]	5 [6]	6 [6]	7 ¹⁾	8 ²⁾	9 ³⁾
Подогрев и термостатирование	поддержание температуры воды в заданных пределах	x	x	x	x		x			x
Грубая фильтрация	удаление частиц размером от 80 до 100 мкм							x	x	x
Умягчение	снижение жесткости воды за счет удаления ионов кальция и магния	x	x	x	x			x	x	x
Фильтрация с активированным углем	удаление хлора и снижение концентрации органических веществ	x						x	x	x
Технология смешанных слоев ионообменной смолы (деионизация)	обессоливание				x		x		x	
Микрофильтрация (фильтр с диаметром отверстий 1–3 мкм)	удаление частиц и микроорганизмов размером более 1–3 мкм									x
Ультрафильтрация	удаление загрязнений размером от 0,1 до 0,001 мкм, пирогенов и другие растворенных органических веществ		x				x			
Обратный осмос (одно- или двухступенчатый)	удаление растворимых солей, неорганических молекул, органических молекул, микроорганизмов и пирогенов размерами от 0,0001 до 0,001 мкм	x	x	x	x		x			x
Дегазация	удаление растворенных газов (O ₂ , CO ₂)	x		x						
Электродеионизация	обессоливание	x		x			x			

Окончание таблицы Ж.1 – Комбинации процессов очистки для получения ВО

Наименование процесса	Цель	Схема								
		1 [6]	2 [6]	3 [6]	4 [6]	5 [6]	6 [6]	7 ¹⁾	8 ²⁾	9 ³⁾
Дистилляция	удаление растворенных органических и неорганических соединений, частиц, микроорганизмов							x		

¹⁾ За исходную воду принимается вода из местного водопровода. В зависимости от показателей удельной электропроводности и количества эндотоксинов, качество воды на выходе может соответствовать воде очищенной, пригодной для производства растворов для диализа, или ВВО.

При выборе схемы 7 требуются большие капитальные затраты. Расход энергоносителей значительно больше, чем в других вариантах. Выбор схемы 7 может быть целесообразен в случае, если предприятие уже имеет в наличии свободный дистиллятор и достаточное количество промышленного пара.

²⁾ - Вода на выходе схемы 8 соответствует качеству ВО. При выборе схемы 8 требуются меньшие капитальные затраты. Расходы энергоносителей невелики. Однако в эксплуатации часто возникают трудности в связи с необходимостью регенерации ионообменников кислотами и щелочами.

³⁾ Вода на выходе схемы 9 соответствует качеству ВО, пригодной для производства растворов для диализа, или ВВО. При использовании схемы 9 не требуются большие капитальные затраты. Оборудование не требует частой регенерации. Эксплуатационные расходы невысоки.

Примечания

1 Практика эксплуатации систем водоподготовки показала, что очистка в двухступенчатых обратноосмотических установках или комбинация обратного осмоса и электродеионизации является предпочтительной для получения ВО. При наличии стадии электродеионизации вода на выходе, как правило, имеет проводимость менее 1,1 мкСм/см при 20 °С. Основные компоненты этих двух систем показаны на рисунке Ж.1 (приложение Ж).

2 В промышленных системах водоподготовки комбинации перечисленных выше методов очистки воды могут варьироваться в зависимости от производителя.

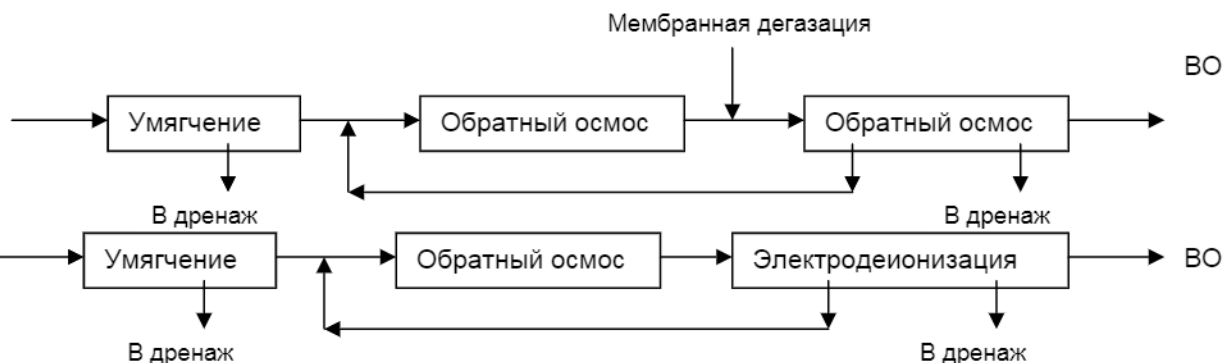


Рисунок Ж.1 – Основные компоненты систем получения ВО

Схемы получения ВВО

Ж.3 Схемы получения ВВО схожи со схемами получения ВО (см. примечание к таблицы Ж.1 (приложение Ж), таблица Б.1 (приложение Б)). Промышленные установки, предназначенные для получения ВВО, доукомплектовываются ступенью ультрафильтрации, в сравнении с системами получения ВО.

Схемы получения ВДИ

Ж.4 Для получения ВДИ используют схемы получения ВО и ВВО, дополненные дистилляцией. Не рекомендуется использовать воду питьевую в качестве исходной для подачи в дистиллятор, так как это уменьшит выход ВДИ и сделает более дорогостоящим проект установки дистилляции, приведет к повышенному износу оборудования [6].

№ 2023113123353, 194843, 34800, 34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минскинтеркаст"
 Дата печати: 13.11.2023 12:33:53 Распечатан Сиволаш Юрий Николаевич для Сиволаш Юрий Николаевич

Приложение К (справочное)

Пример спецификации требований пользователя системы подготовки ВО (по [14])

К.1 Введение

К.1.1 Настоящий документ является частью контракта № ____ от «__» _____ 20__ г. между _____, именуемым в дальнейшем Поставщик, и _____, именуемым в дальнейшем Пользователь, и определяет требования к системе получения, хранения и распределения воды очищенной (далее – системе подготовки ВО), являющуюся предметом поставки по контракту.

К.1.2 Данный документ соответствует GAMP (Good Automated Manufacturing Practice), ТКП 429.

К.2 Общие положения

К.2.1 Система подготовки ВО необходима для подготовки ВО ____ м³/ч согласно ГФ РБ для производства лекарственных средств.

К.2.2 Конструкция системы должна обеспечивать надлежащую работу всех блокировок, программ, портов для отбора проб, запорной арматуры, оборудования, соединительных трубопроводов и электропроводки.

К.2.3 Оборудование должно быть предназначено для непрерывного (или периодического) использования.

К.3 Эксплуатационные требования

К.3.1 Функции

К.3.1.1 Функционирование

К.3.1.1.1 Система должна работать с минимальным участием оператора.

К.3.1.1.2 Операция должна быть защищена от оператора и окружающей среды.

К.3.1.1.3 Необходимо предусмотреть ручной или автоматический контроль для надлежащей работы системы.

К.3.1.2 При отключении питания система должна переходить в безопасное состояние. При восстановлении подачи электроэнергии система не должна повторно запускаться без ручного ввода команды.

К.3.1.3 Аварийная остановка

Система должна иметь механизм немедленной остановки всего движущегося оборудования. Такой механизм должен размещаться в легкодоступном месте оборудования согласно ____ (стандарту безопасности).

К.3.1.4 Аварийные сигналы и предупреждения

К.3.1.4.1 Критические параметры, которые должны контролироваться, отображаться в аварийных сообщениях и в отношении которых выполняются действия по автоматической остановке работы с оповещением оператора, могут включать:

- аварийная остановка;
- панель управления;
- отключение питания;
- давление исходной (подаваемой) воды;
- критически низкий уровень воды в емкости для хранения;
- неисправности двигателя.

Примечание – Полный перечень аварийных сигналов представляет Поставщик. Предельные значения для отключения при возникновении ситуации тревоги должны регулироваться Пользователем.

К.3.1.4.2 Параметры, которые должны контролироваться, отображаться в аварийных сообщениях, но при этом не приводящие к остановке работы системы, могут включать:

- уровень качества пермеата (при использовании обратного осмоса);
- высокий/низкий уровень воды в емкости для хранения.

Примечание – Полный перечень таких параметров представляет Поставщик. Предельные значения для отключения при возникновении ситуации тревоги должны регулироваться Пользователем.

К.3.2 Данные

К.3.2.1 Предусмотренные контроли с собранными данными системы, предназначенных для использования в производстве лекарственных средств должны удовлетворять требованиям 21 CFR часть 11 (свод федеральных постановлений США (CFR), часть 11 определяет список требований к системам программного обеспечения, чтобы обеспечить заслуживающие доверия и надежные электронные записи и подписи). Поставщик должен предусматривать методы для каждого из этих критериев.

К.3.2.2 Как минимум, должны быть зарегистрированы следующие данные:

- температура исходной воды;
- давление;
- качество пермеата (при использовании обратного осмоса);
- качество исходной воды.

Примечание – Полный перечень данных и предельные значения для каждого из них определяются Пользователем.

К.3.2.3 Должен быть определен порядок отчетности данных.

Примечание – Пользователем устанавливаются требования к регистрирующим устройствам, процессу распечатки, хранению данных в электронном виде, истории тенденций, интерфейсу для корпоративной сети.

К.3.3 Интерфейсы

К.3.3.1 Интерфейсы пользователей

К.3.3.1.1 Доступ ко всем вводам/выводам значений и статусу системы должен быть предусмотрен через панель управления.

К.3.3.1.2 Должны быть обеспечены безопасность данных, доступ оператора, определены периодичность сбора и носители данных, соблюдение 21 CFR часть 11 (для Европы – руководства EREC (Европейский совет по возобновляемым источникам энергии)).

К.3.3.1.3 Должны быть обеспечены безопасность данных и доступ оператора с помощью, например, следующих средств: идентификация пользователя/пароль, электронный замок, биометрические данные (отпечатки пальцев, сканирование сетчатки глаз, распознавание голоса и т.д.).

К.3.3.1.4 Панель управления должна обеспечивать легкость, безопасность и надежную работу. Панель интерфейса оператора должна быть установлена вблизи оборудования или на оборудовании. На данной панели должны быть необходимые переключатели, индикаторы и приборы для эксплуатации оборудования.

К.3.3.1.5 Языковые требования

Информация должна отображаться на русском языке (белорусском, английском и т.д.).

К.3.3.1.6 Требования к системе измерений

Используемая система измерений должна быть ____ (например, метрическая (СИ)).

Примечание – Например, необходимо использовать следующие единицы измерений для параметров:

- температура исходной воды – ____ °C;
- давление приборное (или избыточное) – ____ Па;
- качество исходной воды – ____ мкмСм·см⁻¹.

Примечание – Полный перечень таких параметров и единицы измерений должны устанавливаться Пользователем.

К.3.3.1.7 Уровни безопасности

Должен быть перечень различных уровней доступа. Предоставить общее описание порядка доступа для каждого уровня (экран навигации, оперативное управление, процедура управления контуром переменных, процедура установки сигнализации).

К.3.3.2 Интерфейс с другими системами

Не применяется.

К.3.3.3 Интерфейс с оборудованием

Управление системы должно включать необходимые интерфейсы для облегчения эксплуатации.

Примечание – Например, может быть предусмотрен RS-232 порт, порт для подключения модема, высокоскоростная связь конфигурации/мониторинга.

К.3.4 Окружающая среда

К.3.4.1 Планировка

Выделенная площадь для оборудования составляет ____ м на ____ м с пространством доступа ____ м по периферии установки. Высота помещения ____ м. См. прилагаемый чертеж ____ (если применимо).

Примечание – Определяется для каждого типа оборудования или системы водоподготовки в целом.

К.3.4.2 Требования санитарной обработки

Примечание – Описывается тип и продолжительность санитарной обработки, который будет выполняться на поверхности или внутри оборудования/системы. Включить требования наличия СІР, при необходимости.

К.3.4.3 Физические условия

Оборудование/система должно быть установлено в окружающей среде с диапазоном температур от 15 °C до 25 °C, без конденсации влаги. Уровень вибрации пренебрежимо мал. Помещение относится к зоне общего назначения.

К.4 Обязательства

К.4.1 Временные ограничения

К.4.1.1 Поставщик должен предоставить в письменной форме предложения, которые включают План качества и План проекта в течение ___ недель после получения спецификации требований пользователя по месту расположения офиса Поставщика.

К.4.1.2 Поставщик должен предоставить Функциональную спецификацию в течение ___ недель после получения заказа на поставку.

К.4.1.3 Пользователь должен рассмотреть/внести изменения/утвердить Функциональную спецификацию в течение ___ недель после ее получения от Поставщика.

К.4.1.4 Поставщик должен предоставить, при необходимости, проектную документацию через ___ недели после получения утвержденной Функциональной спецификации. Пользователь должен рассмотреть/внести изменения/утвердить проектную документацию в течение ___ недель после ее получения от Поставщика.

К.4.1.5 Поставщик должен предоставить спецификацию испытаний через ___ недели после получения утвержденной проектной документации. Пользователь должен рассмотреть/внести изменения/утвердить спецификацию испытаний в течение ___ недель после ее получения от Поставщика.

К.4.1.6 Система подготовки ВО должна быть поставлена по месту нахождения Пользователя до «___» _____ 20__ г.

К.4.2 Требования к оборудованию

К.4.2.1 Программируемые логические контроллеры (PLC – Programmable Logic Controller)

Поставщик должен использовать контроллеры, которые включают коммуникационные порты. Поставщик должен предоставить документацию и использовать программные разработки _____ и соответствующее программное обеспечение.

К.4.2.2 Список поставщиков

Примечание – Пользователь, при необходимости, указывает список поставщиков критического оборудования.

К.4.2.3 Вспомогательные системы

К.4.2.2.1 Имеющиеся вспомогательные системы:

- а) электричество – ___ В, ___ фазы, ___ Гц, ___ А;
- б) источник бесперебойного питания ___;
- в) сжатый воздух – ___ МПа, чистый, сухой;
- д) водопроводная вода – ___ МПа, ___ л/мин;
- г) заводской пар – ___ МПа, сухой, насыщенный.

Примечание – Пользователь предоставляет информацию обо всех инженерных сетях, которые необходимы для работы оборудования/системы.

К.4.2.2.2 Канализация

Примечание – Пользователь предоставляет информацию об имеющейся канализационной сети, определяет требования к объему, рН, температуре сточных вод.

К.4.3 Надежность

К.4.3.1 Оборудование/система предназначено для эксплуатации ___ (регулярно, периодически) ___ часов в день, ___ часов в неделю.

К.4.3.2 Должна быть предусмотрена возможность остановки и доступности системы для профилактического обслуживания или процедуры обслуживания ___ часов в неделю, ___ дней в месяц, ___ недель в год.

К.4.4 Процедурные обязательства

К.4.4.1 Материалы, контактирующие с продуктом

Сварные швы трубопроводов и сварные соединения, контактирующие с продуктом, должны соответствовать требованиям ГОСТ 19521-74 «Сварка металлов. Классификация», ASME. Материалами, контактирующими с ВО, могут быть нержавеющая сталь AISI 316 L (EN 1.44350, EN 1.4404, 3X17H14M2), полимерные материалы (полипропилен, PVDP, поливинилхлорид), другие инертные материалы.

Примечание – Поставщик определяет остальные требования к поверхностям (шероховатость, тип обработки), при необходимости, приводит требования других стандартов, их перечень. Должны быть рассмотрены все части, контактирующие с продуктом.

К.4.4.2 Уровень шума в процессе работы системы не должен превышать 85 дБ на расстоянии 3 м.

К.4.4.3 Оборудование системы должно соответствовать требованиям СЕ (Европейское Соответствие) в отношении электромагнитных и радиочастотных помех.

Примечание – Пользователь может указать, оборудование/система будет/не будет эксплуатироваться в местах, где возможны данные виды помех, например, в местах установки устройств двухсторонней радиосвязи.

К.4.5 Обслуживание

К.4.5.1 Поставщик должен представить, как минимум, следующие инструкции по обслуживанию:

- руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию оборудования всех подсистем от производителя;
- перечень деталей для смазки, график выполнения работ;
- периодичность технического обслуживания, перечень точек износа, запасных частей;
- копии руководств по монтажу, пуско-наладочным работам.

К.5 Жизненный цикл

К.5.1 Разработка

К.5.1.1 Поставщик должен представить План качества и План проекта как часть своих предложений.

Поставщик должен иметь Систему менеджмента качества, сертифицированную на соответствие СТБ ISO 9001. Внутренние процедуры системы качества должны быть доступны для рассмотрения Пользователем.

К.5.1.2 Поставщик должен предоставить менеджера проекта в качестве единственного контактного лица для Пользователя.

К.5.1.3 При разработке системы и документации проекта должна использоваться методология GAMP.

К.5.2 Тестирование

К.5.2.1 Пользователь должен присутствовать при проведении испытаний, которые будут выполняться для верификации эксплуатационных характеристик системы. Поставщик должен уведомить Пользователя за ___ недели до начала проведения этих испытаний.

К.5.2.2 Спецификации заводских приемочных испытаний должны быть представлены Пользователю для рассмотрения и утверждения до выполнения тестирования. Минимальный период рассмотрения должен составлять ___ недели с возможностью обратной связи.

К.5.3 Поставка

К.5.3.1 Система подготовки ВО со всеми опциями, оборудованием и документацией, указанными в спецификации требований пользователя/перечисленной ниже, должна быть доставлена на ближайшую от Пользователя железнодорожную станцию/порт.

К.5.3.1.1 Документация

К.5.3.1.2 Документация по обслуживанию и эксплуатации системы должна быть разработана до уровня, понятного выпускнику средней школы.

К.5.3.1.3 Поставщик должен использовать форматы, описанные в GAMP. Поставщик должен предоставить документацию для предварительного рассмотрения. Все окончательные документы должны быть доставлены почтой с идентификацией их как документы, требуемые по контракту. Все окончательные документы и чертежи должны отражать состояние «построенное».

К.5.3.1.4 Все документы должны быть на русском/белорусском языке, в двух бумажных копиях и одной электронной версии (на CD). Электронные документы должны поставляться в следующих форматах:

- текстовые документы – Word (.doc) или Excel (.xls);
- чертежи – Autocad (.dwg или .dxf);
- программы PLC – ABC format.

К.5.3.1.5 Поставщик должен предоставить следующую документацию, отражающую состояние «построенное», для предварительного рассмотрения и для окончательной поставки:

а) документация по аттестации:

- план качества и план проекта;
- функциональная спецификация;
- проектные спецификации;
- спецификации испытаний;
- результаты испытаний;

б) документация по проекту и конструкции:

- чертежи контрольной петли;
- перечень контрольно-измерительных приборов;
- спецификации контрольно-измерительных приборов;
- электрические схемы;
- чертежи подключения электрической панели;
- чертежи размещения контрольных панелей;
- таблица адресов PLC/DCS;
- перечень контроллеров ввода/вывода (I/O);
- перечень программ и/или конфигураций для контроллера и интерфейса оператора;
- перечень сигналов тревоги;
- схема P&ID (Piping and Instrumentation Diagram);
- чертежи механического оборудования и сборки;
- план поставки и монтажа оборудования;

- сертификаты на материалы;
- сертификаты на выполнение сварочных работ;
- документы, требуемые законодательством (например, для сосудов, работающих под давлением);

в) дополнительные документы:

- руководство по ремонту;
- руководство по обслуживанию, которое должно включать схемы действия при возникновении проблем и неисправностей (или эквивалентные документы), соответствующие чертежи/руководства для поддержки системы;
- руководство для операторов;
- рекомендуемый график профилактического обслуживания;
- перечень всех запасных частей и оборудования.

К.5.4 Сервисная поддержка

К.5.4.1 Поставщик должен предоставить услуги по запуску и обеспечить успешное выполнение испытаний на месте (SAT). Испытания на месте будут повторением интегральных испытаний поставщика, выполненных на заводе-изготовителе (FAT).

К.5.4.2 Поставщик должен провести ___ дневные курсы обучения для ___ человек технического персонала Пользователя по ремонту и устранению неисправностей в системе.

К.5.4.3 Поставщик должен обеспечить круглосуточный доступ для технической поддержки по телефонному номеру с максимальным временем ответа 30 мин на запрос о помощи. Персонал сервисной службы должен быть квалифицированным и профессиональным.

К.5.4.4 Срок поставки запасных частей должен быть не более ___ дней.

К.6 Термины и определения

Вставьте используемые термины и определения, если требуется.

К.7 Ссылки

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

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

ТКП 436-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Аттестация систем водоподготовки

ГОСТ 19521-74 Сварка металлов. Классификация

Practical Guide ASME Section IX Welding Qualifications, 2002.

Свод федеральных постановлений США (CFR), часть 11

Руководства EREC

Перечислите источники, которые использовались при подготовке данного документа или которые предоставляют дополнительную информацию, например:

- программа валидации;
- действующее руководство по GMP;
- действующие руководства GAMP;
- схема присоединений и подключений к Потребителю;
- утвержденный перечень инструментов;
- схема процесса;
- национальные требования к электрическим приборам, сосудам, работающим под давлением и т.д.

К.8 Утверждение

Используйте принятый на предприятии стандартный формат страницы утверждения и ее положения в документе.

Приложение Л
(справочное)

Примеры петель хранения и распределения воды для фармацевтических целей [6]

Л.1 Пример петли хранения и распределения ВО показан на рисунке Л.1.

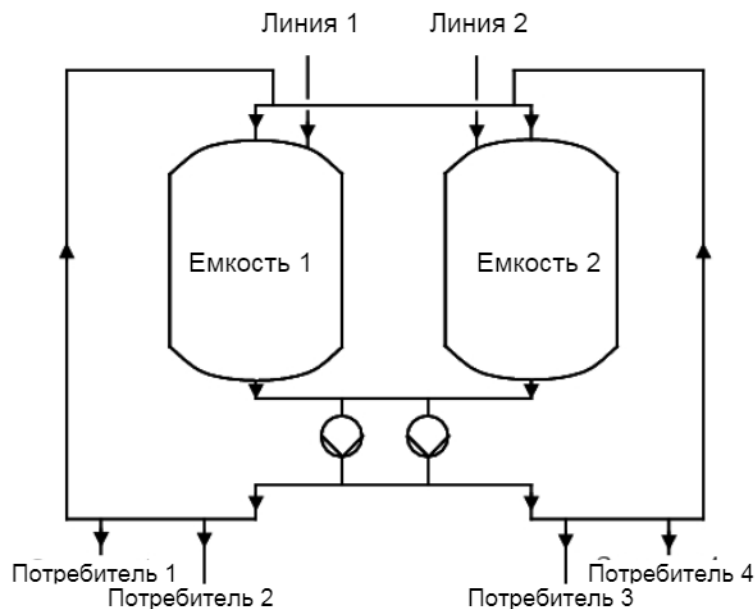


Рисунок Л.1 – Петля хранения и распределения ВО

Л.2 На рисунке Л.2 показано, как промежуточные емкости для хранения воды для фармацевтических целей соединяются с главными емкостями для хранения [6].

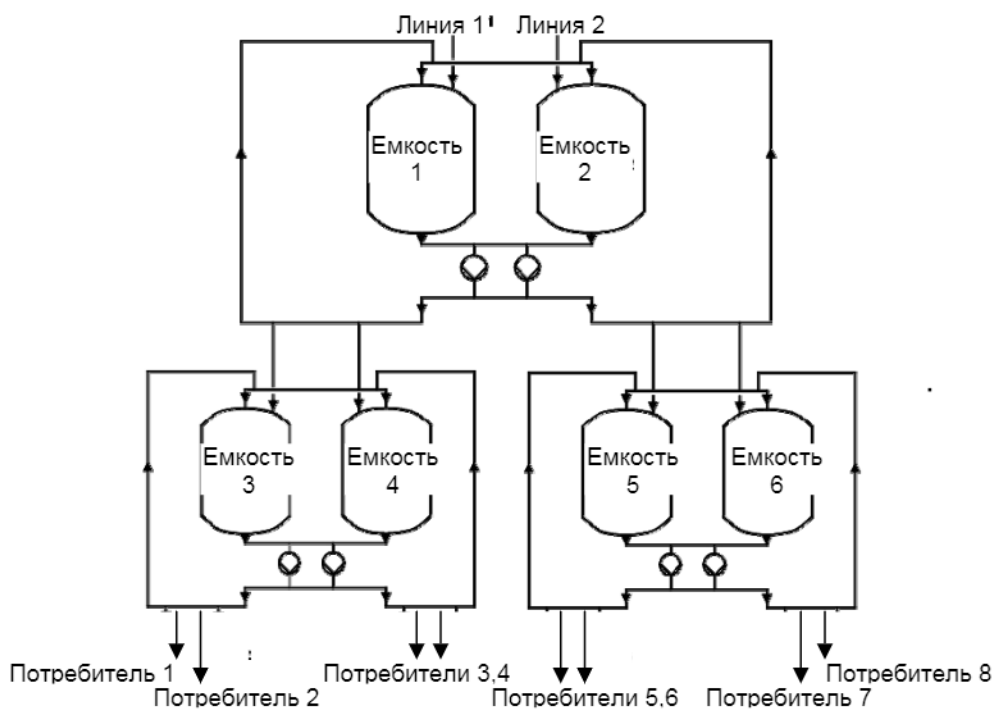


Рисунок Л.2 – Петли хранения и распределения воды для фармацевтических целей с промежуточными емкостями

Л.3 На рисунке Л.3 показано соединение петля-субпетля в системе распределения воды для фармацевтических целей [6].

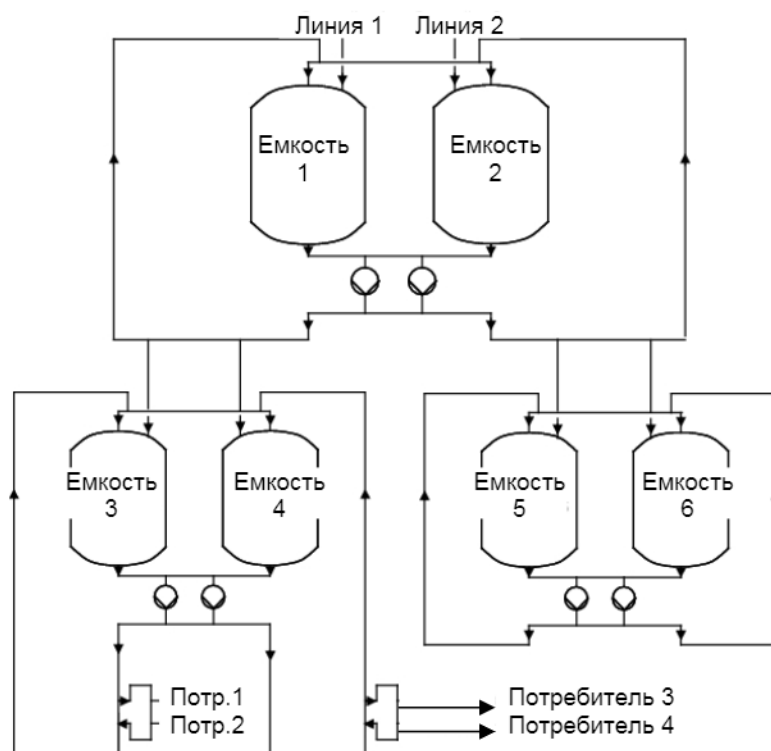


Рисунок 3 – Соединение петля-субпетля

Приложение М (справочное)

Способы предотвращения появления «ржавчины» и снижение ее влияния в системах водоподготовки (по [15])

М.1 «Ржавчина», это изменение цвета, обычно встречающееся на внутренних поверхностях системы водоснабжения, изготовленных из нержавеющей стали, и эксплуатируемых при повышенных температурах, как правило, выше 65 °С.

М.2 В основном, «ржавчину» можно разделить на три основных класса, в зависимости от механизма ее образования.

М.3 Класс 1 – мигрирующая «ржавчина», образуется от внешнего источника. Например, частицы «ржавчины», появляющиеся в трубопроводе, подающем воду от дистиллятора к емкости для хранения, или в результате эрозии крыльчатки насоса, или может образовываться от любого источника углеродистой стали, чуждого для данной системы водоснабжения.

М.4 Класс 2 – образуется и развивается в результате наличия хлоридов или галоидных соединений. Например, остаточные частицы после процесса монтажа или водорастворимые ионы галоидов, имеющиеся в очень малых концентрациях, могут растворять пассивирующий слой, а затем действовать на ферритовую поверхность.

М.5 Класс 3 – «ржавчина» черного цвета, появление которой связано с воздействием высоких температур, т.е. с наличием пара.

М.6 Для предотвращения коррозии материалов, появления ржавчины и снижения до минимума ее влияния, рекомендуется придерживаться следующих правил:

М.6.1 при проектировании и создании новых горячих систем:

- использование нержавеющей стали класса 316L во всей системе;
- выбор полировки поверхности: электрополировка для емкостей, качественная механическая полировка для трубопроводов (как правило, от 0,4 до 0,6 Ra);
- проверка сертификатов на материалы для трубопроводов и арматуры, контактирующих с водой;
- надлежащее проведение процессов сварки;
- контроль качества и последовательности процессов монтажа и сварки;
- надлежащие пуско-наладочные работы – обезжиривание и пассивация;
- проверка проведенной пассивации;

М.6.2 для работающих систем:

- избегать применения азота или другой инертной атмосферы, которая может снижать уровень кислорода в горячей системе;
- рассмотреть возможность снижения температуры при обнаружении «ржавчины»;
- выбрать точки наблюдения и регулярно проверять их на наличие «ржавчины».

М.7 Если «ржавчины» совсем мало, и она распределена неоднородно, возможно, не будет надобности предпринимать какие-либо меры, кроме продолжения периодического наблюдения за системой.

М.8 Если «ржавчина» сильно концентрирована или локализована, может понадобиться ее удаление. Часто это достигается локализованной ручной очисткой, травлением кислотой или систематической репассивацией. Корректировка технологических параметров системы, например, снижение рабочей температуры или удаление азотного слоя лучше делать до проведения очистки.

М.9 Если «ржавчина» появилась, ее трудно удалить полностью. Ее рост можно замедлить или остановить определенными профилактическими мерами, описанными выше, чтобы система водоснабжения, пораженная ржавчиной, оставалась в эксплуатации и производила воду требуемого качества.

Библиография

- [1] Harmonised tripartite guideline ICH Q9 Quality Risk Management, November, 2005
(Трехсторонне гармонизированное руководство ICH Q9) (Управление рисками для качества, ноябрь, 2005)
Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [2] Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья. Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования «Вода высокоочищенная» с.93, «Вода для инъекций» с.95, «Вода очищенная» с.99/ УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред.А.А. Шерякова. – Молодечно: «Типография «Победа», 2008. – 472 с.
- [3] Пантелеев А.А., Приходько А.Е., Федотов А.Е. «Подготовка воды», Глава 19, в кн. «Чистые помещения», М.: Асинком, с.524-556, 2003.
- [4] Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств/ УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. Г. В. Годовальникова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – 656 с.
- [5] Санитарные нормы и правила Республики Беларусь СанПиН РБ 10-124 РБ 99 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества
- [6] GMP MANUAL, Maas & Peither AG, 2007 (Руководство по надлежащей производственной практики, 2007)
Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [7] WHO Technical Report Series, № 929, Annex 3, 2005
(ВОЗ Серия технических докладов, № 929, Приложение 3, 2005)
WHO Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use.
(ВОЗ надлежащей производственной практики: вода для использования в фармацевтических целях)
Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [8] Правила устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением, утв. постановлением МЧС РБ от 27.12.2005 № 56 в ред. постановлений МЧС от 13.12.2007 № 121, от 16.04.2008 № 31
- [9] Practical Guide ASME Section IX Welding Qualifications, 2002.
- [10] WHO Supplementary Training Modules on GMP, Module «Water for Pharmaceutical Use», Part 3: Inspection of water purification systems, WHO Technical Report Series No 929, 2005. Annex 3
- [11] CPMP/QWP 158/01 Revision «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» 2002.
- [12] Методические указания Республики Беларусь МУК РБ 11-10-1-2002 Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды.
- [13] У. Уайт. «Проектирование чистых помещений», М: Клинрум, 2004, 360 с.
- [14] User Requirements Template for a USP Water System, JETT, ISPE, 2002. (Спецификация требований пользователя системы фармакопейной воды, проект)
Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [15] Статья «Ржавчина» и фармацевтические системы снабжения», Тревор Хонейман, Тревор Раймер, журнал «Чистые помещения и технологические среды», 2007.