

Рекламная статья / Sponsored article

Проект ГОСТ Р Получение, хранение и распределение воды фармацевтического назначения. Вода очищенная и вода для инъекций



Авторы подготовили статью при финансовой поддержке АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»

Система водоподготовки является существенной частью производственного цикла лекарственных препаратов. Существующие на сегодняшний день регламентирующие документы нормируют состав и основные принципы получения, хранения и распределения воды для инъекций и воды очищенной, например, отсутствие застойных зон, возможность санитарной обработки, циркуляция воды в контуре. Однако эти рекомендации носят общий, декларативный характер, иногда противоречат друг другу, часто избыточны, и главное, не содержат конкретных технических рекомендаций, которые могли бы учесть инженеры при проектировании оборудования, изготовители при производстве, эксплуатирующие организации при эксплуатации. Наличие стандарта с указанным выше содержанием обеспечит техническую поддержку для функционирования национального законодательства: Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказа Минпромторга России от 14.06.2013 № 916, Рекомендаций ЕЭК № 31 от 13.12.2017.

Project GOST R Production, Storage and Distribution of Pharmaceutical Water. Purified Water and Water for Injection

The authors prepared the article with the financial support of JSC "NPK MEDIANA-FILTER"

The water treatment system is an essential part of the drug production cycle. The current regulatory documents normalize the composition and basic principles for the production, storage and distribution of water for injection and purified water. However, these recommendations are of a general nature, sometimes contradict each other, and, most importantly, do not contain specific technical recommendations that could be taken into account by engineers when designing equipment, manufacturers during production, and operating organizations during operation. Having a standard with the above content will provide technical support for the functioning of national legislation.

ВВЕДЕНИЕ

Стандарт состоит из 10 разделов, наиболее важные из них: общие требования, технологии и материалы рекомендуемые для проектирования СВП, отбор проб, контрольно-измерительные приборы (КИП) и параметры, подлежащие контролю в СВП, проектирование системы хранения и распределения ВФН, эксплуатация и техническое обслуживание СВП, аттестация системы водоподготовки. А также включает 8 приложений с рисунками и схемами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В стандарте впервые определены такие дефиниции как, Обессоленная вода, Обратноосмотическая вода (RO-вода), Деионизованная вода, Сверхчистая вода, Ультрочистая вода, Вода фармацевтического назначения (ВФН).

Ключевой, оригинальной идеей стандарта являются требования:

- четко определить границы трех отдельных блоков: системы предварительной подготовки, системы получения ВФН, а также системы хранения и распределения ВФН;
- соблюдение сформулированных для каждого блока требований к проектированию и надзору (санитарному для блока предварительной подготовки и лицензионному начиная с границы системы получения ВФН).

Первый блок – это система предварительной подготовки питьевой воды для получения воды корректированной по составу содержащихся в ней примесей, предназначена для корректировки содержания примесей в питьевой воде с целью обеспечения устойчивой работы второго блока – системы получения ВФН. В таблице 1 приведены ориентировочные

значения содержания примесей в воде на выходе первого блока.

Таблица 1. Рекомендуемые уровни содержания примесей в питьевой воде после блока предварительной подготовки и корректировки содержания примесей в питьевой воде (состав частично обессоленной воды)

Table 1. Recommended impurity levels in drinking water after pretreatment block and correction of the content of impurities in drinking water (composition of partially demineralized water)

Параметр Parameter	Рекомендуемое значение Recommended value	Значение по СанПин 1.2.3685 Value according to SanPin 1.2.3685
Электропроводность, мкСм/см, 20 °С Electrical conductivity, µS/cm, 20 °С	менее 50 less than 50	Не норм. Not the norm.
Солесодержание, мг/л (сухой остаток) Salt content, mg/l (dry residue)	менее 15 less than 15	менее 1000 less than 1000
Железо общее, мг/л Iron total, mg/l	менее 0,05 less than 0,05	0,3
Мутность, мг/л Turbidity, mg/l	менее 0,5 less than 0,5	1,5
Коллоидный индекс Silt Density Index	менее 3 less than 3	Не норм. Not the norm.
Жесткость, мг-экв Hardness, mEq	менее 0,1 less than 0,1	7
Алюминий Aluminum	менее 0,05 less than 0,05	0,2
Кремний, мг/л Silicon, mg/l	менее 0,5 less than 0,5	20
Окисляемость, перм mgO ₂ /л Oxidability, perm mgO ₂ /l	менее 0,5 less than 0,5	5

Второй блок предназначен для непосредственного получения ВФН из питьевой воды, скорректированной по составу примесей, блок всегда включает оборудование для обессоливания воды, корректировки по микробиологическим параметрам, эндотоксинам и содержанию общего органического углерода (УОО). Это может быть как одноступенчатый, так и много ступенчатый процесс с учетом рекомендаций действующей государственной фармакопеи РФ.

Третий блок представляет собой систему, которая сохраняет параметры химического и микробиологического состава, полученные во втором блоке, и распределяет воду по местам потребления – это система хранения и/или распределения. В случае потреблений ВФН сразу в момент получения (из трубопровода), система именуется системой распределения, и требования по хранению на нее не распространяются, в частности требования по температуре.

Ниже приводятся примеры схем такой организации СВП.

На рисунке 1 приведена схема получения ВФН мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питье-

вой воды с корректированным составом. Блок 2 – систему получения ВФН.

На рисунке 2 приведена схема получения ВФН, в частности ВДИ мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с корректированным составом, отличающуюся отсутствием фильтра умягчителя, вместо которого организовано дозирование антискаланта (поз. 3). Блок 2 представляет систему получения ВФН.

На рисунке 3 приведена схема получения ВФН (кроме воды для гемодиализа) мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с корректированным составом, отличающийся отсутствием фильтров умягчителя и угольного, вместо которых организовано дозирование антискаланта и метабисульфата натрия (поз. 2, 3). Блок 2 – систему получения ВФН.

На рисунке 4 приведена схема получения ВФН мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с корректированным составом, отличающийся полным отсутствием классических засыпных фильтров, вместо которых работает Установка ультраfiltrации (может быть выполнена в моноблочном дизайне с установкой обратного осмоса). Такая схема обеспечивает максимальную защиту от микробиологической контаминации Блока 2 системы получения ВФН.

Следует учитывать, что на рисунках 1–4 показано не все вспомогательное оборудование, например, важным этапом обработки воды в Блоке 2, перед установкой обратного осмоса, является удаление углекислоты, которое может осуществляться на модулях мембранной дегазации или путем дозирования щелочи до pH (8,3–8,6), такой прием позволяет резко повысить электрическое сопротивление воды за счет связывания углекислоты в ионную форму (гидрокарбонаты) и последующего улавливания на мембранах обратного осмоса. На рисунках 1–4 на последней стадии присутствует ультрафильтр, однако, он может находиться и в системе хранения и распределения, тогда в схеме получения, он отсутствует.

Стандартом определены границы каждого блока. Блок предварительной подготовки воды – начало от отсечной арматуры трубопровода питьевой воды централизованного водоснабжения, направляющей воду в СВП до границы первой единицы оборудования второго блока (не включая его).

Блок Получение ВФН – начало границы фиксируется на первой арматуре устройства для финишной корректировки солевого или микробиологического состава воды, конец на арматуре направляющей воду в систему хранения и/или распределения, клапан сброса не кондиционной ВФН также входит в блок получения ВФН.

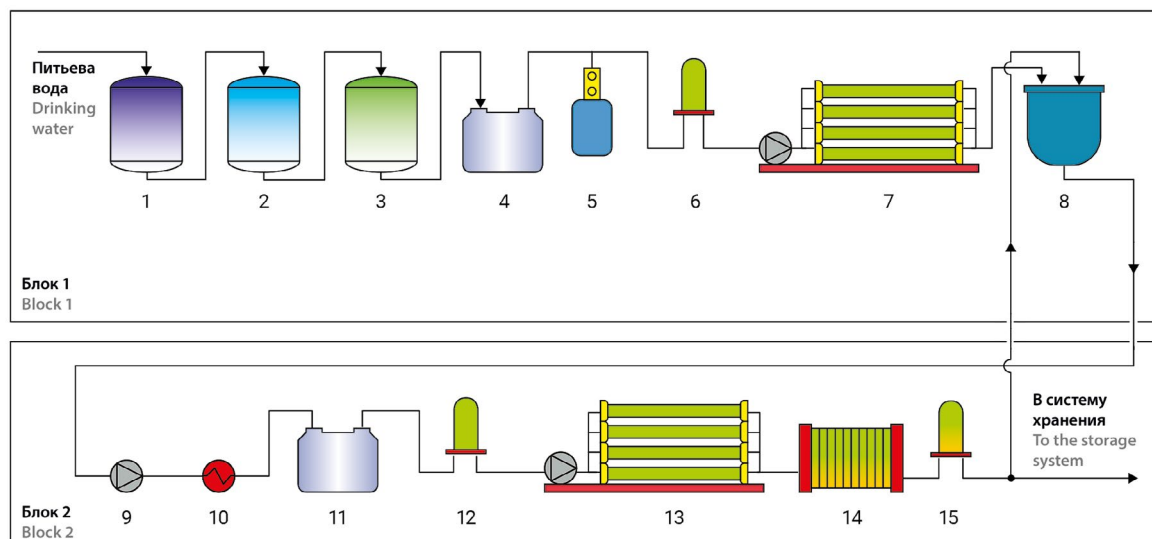


Рисунок 1. Пример организации схемы получения ВФН

Обозначения:

1 – фильтр с зернистой загрузки для удаления взвешенных веществ (гидроантрацит, песок, каталитическая загрузка и т. п.); 2 – фильтр умягчения воды; 3 – фильтр с активированным углем; 4, 11 – УФ-лампа проточного типа; 6, 12, 15 – механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; 5 – станция дозирования щелочи; 7, 13 – установка обратного осмоса (одно- или двух ступенчатая); 8 – емкость обратноосмотической воды; 9 – насосная установка; 10 – теплообменник охлаждающий; 14 – установка электродеионизации (может быть совмещена в одно изделие с поз. 13)

Figure 1. An example of organizing a scheme for obtaining a VFN

Designations:

1 – multi-layer filter to remove suspended solids (hydroanthracite, sand, catalytic load, etc.); 2 – water softening filter; 3 – filter with activated carbon; 4, 11 – flow UV lamp; 6, 12, 15 – filter with a rating of at least 5 microns; 5 – alkali dosing station; 7, 13 – reverse osmosis (one- or two-stage); 8 – tank of reverse osmosis water; 9 – pumping unit; 10 – cooling heat exchanger; 14 – module electrodeionization (can be combined into one product with item 13)

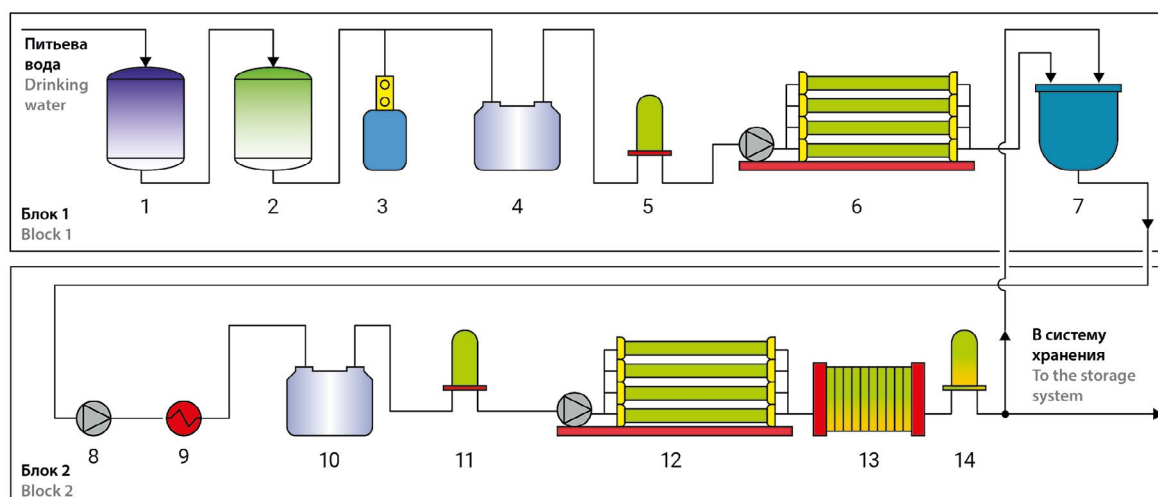


Рисунок 2. Пример организации схемы получения ВФН, с дозированием антискаланта.

Обозначения:

1 – фильтр с зернистой загрузки для удаления взвешенных веществ; 2 – фильтр с активированным углем; 3 – станция дозирования ингибитора отложений (антискалант); 4, 10 – УФ-лампа проточного типа; 5, 11 – механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; 6, 12 – установка обратного осмоса (одно- или двух ступенчатая); 7 – емкость обратноосмотической воды; 8 – насосная установка; 9 – теплообменник охлаждающий; 13 – установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с поз. 13); 14 – ультрафильтр с рейтингом не менее 15 кДа (для получения ВДИ)

Figure 2. An example of the organization of the scheme for obtaining VFN, with dosing of the antiscalant.

Designations:

1 – multi-layer filter to remove suspended solids; 2 – filter with activated carbon; 3 – dosing station for scale inhibitor (antiscalant); 4, 10 – flow UV lamp; 5, 11 – filter with a rating of at least 5 microns; 6, 12 – reverse osmosis (one- or two-stage); 7 – tank of reverse osmosis water; 8 – pumping unit; 9 – cooling heat exchanger; 13 – module electrodeionization (can be combined into one product with item 13); 14 – ultrafilter with a rating of at least 15 kDa (for obtaining WFI)

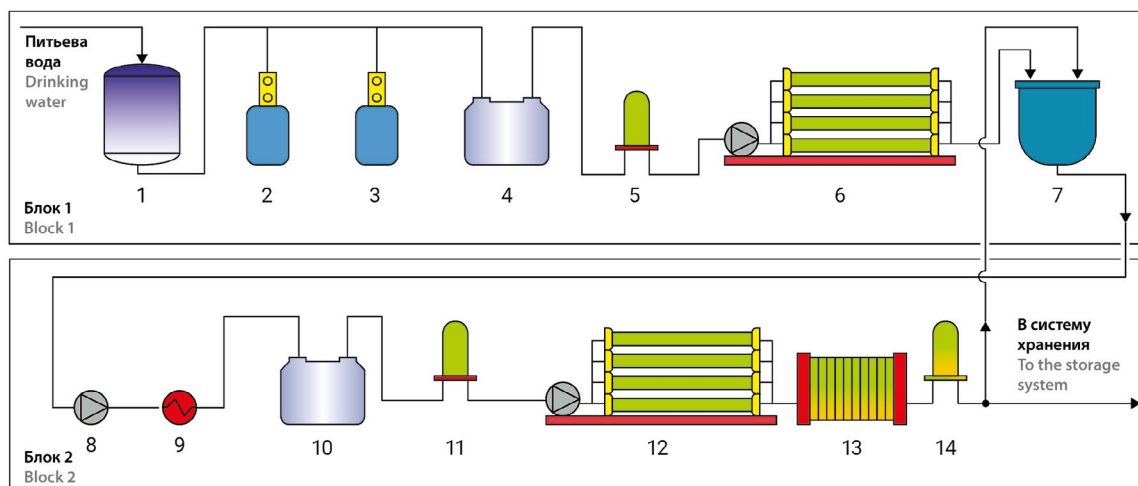


Рисунок 3. Пример организации схемы получения ВФН (кроме воды для гемодиализа), с дозированием антискаланта.

Обозначения:

1 – фильтр с зернистой загрузкой для удаления взвешенных веществ; 2 – станция дозирования ингибитора отложений (антискаланта); 3 – станция дозирования метабисульфита натрия; 4, 10 – УФ-лампа проточного типа; 5, 11 – механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; 6, 12 – установка обратного осмоса (одно- или двух ступенчатая); 7 – емкость обратноосмотической воды; 8 – насосная установка; 9 – теплообменник охлаждающий; 13 – установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с поз. 13); 14 – ультрафильтр с рейтингом не менее 15 кДа (для получения ВДИ)

Figure 3. An example of the organization of the scheme for obtaining VFN (except for water for hemodialysis), with dosing of antiscalant.

Designations:

1 – multi-layer filter to remove suspended solids; 2 – dosing station for scale inhibitor (antiscalant); 3 – dosing station for sodium metabisulphite; 4, 10 – flow UV lamp; 5, 11 – filter with a rating of at least 5 microns; 6, 12 – reverse osmosis (one- or two-stage); 7 – tank of reverse osmosis water; 8 – pumping unit; 9 – cooling heat exchanger; 13 – module electrodeionization (can be combined into one product with item 13); 14 – ultrafilter with a rating of at least 15 kDa (for obtaining WFI)

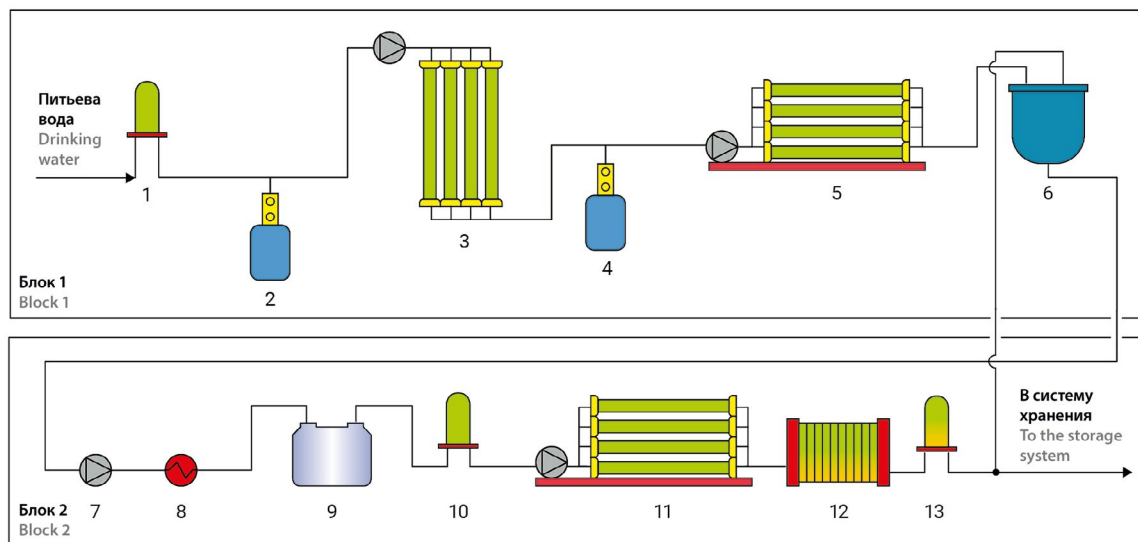


Рисунок 4. Пример организации схемы получения ВФН (кроме воды для гемодиализа), интегрированная мембранная система.

Обозначения:

1 – фильтр -сетка 90–150 мкм; 2 – станция дозирования гипохлорита натрия / метабисульфита натрия; 3 – установка ультрафильтрации; 4 – станция дозирования метабисульфита натрия / ингибитора солевых отложений; 5, 11 – установка обратного осмоса; 6 – емкость обратноосмотической воды; 7 – насосная установка; 8 – теплообменник охлаждающий; 9 – УФ-лампа проточного типа; 10 – механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; 12 – установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с поз. 13); 13 – ультрафильтр с рейтингом не менее 15 кДа (для получения ВДИ)

Figure 4. An example of the organization of the scheme for obtaining VFN except for water for hemodialysis), an integrated membrane system.

Designations:

1 – filter 90–150 μ m; 2 – dosing station for sodium hypochlorite / sodium metabisulphite; 3 – ultrafiltration unit; 4 – dosing station for sodium metabisulphite / scaling inhibitor; 5, 11 – reverse osmosis; 6 – tank of reverse osmosis water; 7 – pumping unit; 8 – cooling heat exchanger; 9 – flow UV lamp; 10 – filter with a rating of at least 5 microns; 12 – module electrodeionization (can be combined into one product with item 13); 13 – ultrafilter with a rating of at least 15 kDa (for obtaining WFI)

Блок хранения и распределения ВФН – началом является резервуар хранения ВФН, в случае его отсутствия, границей начала является участок окончания оборудования второго блока, а окончанием – место возврата ВФН в СВП для осуществления рециркуляции или/и точки подачи воды потребителю.

Четкое определение границ блока имеет важное значение с точки зрения надзора за организацией работы каждого блока, а также требований к проектированию и материалам.

Требования к проектированию блока предварительной подготовки питьевой воды (блок 1 рисунки 1–4) для получения воды фармацевтического назначения (ВФН) определяются национальным санитарным и строительным законодательством в области централизованного водоснабжения населенных мест питьевой водой с дополнительным требованием получения воды определенного качества (приведено в таблице 1). Таким образом материалы и технологии подготовки воды в блоке предварительной подготовки должны соответствовать национальному санитарному законодательству в области централизованного водоснабжения населенных мест питьевой водой^{1,2}.

Все проектные решения при конструировании блоков непосредственного получения и системы хранения и распределения ВФН должны быть проверены на выполнение 3 критериев: исключение застойных (не промываемых потоком воды) зон; обеспечение полного опорожнения воды из любого участка блока, трубопровода и исключение или минимизация влияния конструктивных решений, способствующих закреплению и росту биопленки: например, контактирующие с ВФН резьбовые соединения, не санитарные схемы уплотнения, и соединения гибких подводок, поверхность без склонности к прикреплению к ней микрофлоры. Критерий исключения застойных зон должен проверяться Правилем 2D для блока хранения и распределения ВФН и 3D для блока непосредственного получения ВФН. А для трубопроводов, системы хранения и распределения в режиме хранения должен выполняться критерий турбулентного потока со значением числа Рейнольдса не менее 10 000. В режиме раздачи ВФН требования к тур-

¹ СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

² СанПиН 1.2.3685-21 СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

булентности не применимы. Линейная скорость не является критерием исключения застойных зон.

Температура воды в блоке хранения и распределения ВФН не должна быть выше 25 °С при холодном способе хранения, а при горячем должна быть не ниже 65 °С. Не рекомендуется превышать значение 80 °С температуры хранения. При этом в случае холодного хранения должны быть предусмотрены дополнительные меры по микробиологической стабилизации воды, например, одно или несколько из перечисленных ниже, но не ограничено ими: хранение с добавлением озона от 0,05 мг/л, использование УФ-ламп в петле циркуляции и/или емкости, снижение температуры воды до 5–7 °С, потребление в момент получения, а также другие доступные методы сдерживания роста микроорганизмов.

Выбор способа хранения и получения ВФН определяется тем, при какой температуре потребляется большая часть воды, если горячий, то горячее хранение, если холодной или захлажденной то холодное хранение или низкотемпературное хранение 5–7 °С.

При организации схем санитарной обработки блоков СВП следует руководствоваться таблицей № 2, в которой приведены способы санитарной обработки. Для Блока хранения и распределения ВДИ следует предусматривать не менее 2 способов проведения санитарной обработки, для остальных достаточно одного.

Таблица 2. Рекомендуемые способы санации блоков СВП

Table 2. Recommended methods of sanitation of SVP blocks

Блок СВП SVP block	Пар (121 °C) Steam (121 °C)	Горячая вода (80 °C) Hot water (80 °C)	Дробная санация ¹ дезинфектантом Fractional sanitation ¹ with disinfectant	Однократная санация дезинфектантом One-time sanitation with a disinfectant	Обработка озоном 0,2 мг/л в воде Ozone treatment 0.2 mg/l in water
Предварительная подготовка Pretreatment of water	-	-	+	+	+
Получение ВФН Production WFI	-	+	+	-	+
Хранение и распределение ВФН Storage and distribution of WFI	+	+	+	-	+

Примечание. ¹ Дробная санация – это трехкратно проведенная санация с интервалом в 12–24 часа.

Note. ¹ Fractional sanitation is a sanitation performed three times with an interval of 12–24 hours.

Предпочтительный режим работы СВП – непрерывный. В случае перерывов в потреблении воды следует закольцовывать блок получения ВФН или организовывать сброс объема, составляющего блок СВП, каждые 30 мин. Отсутствие одномоментных простоев СВП более 30 минут – критерий непрерывности работы СВП.

Температура штатной санации систем горячего хранения должна быть на 20 °С выше значения температуры верхнего предела хранения, но не более 95 °С. Санация перегретой водой и паром при штатной работе блоков (п.4.2.2, 4.2.3) не рекомендуется, поскольку в таком случае плохой гигиенический дизайн или другие недостатки системы маскируются постоянными санациями, а также ускоряется износ оборудования.

Температура санации систем холодного хранения должна быть выполнена горячей водой с температурой 80 +/- 1 °С в самой отдаленной точке системы.

Санация перегретой водой 121 °С должна быть обоснована, например, после длительного простоя, обнаружения термофильных микроорганизмов в системе, загрязнения системы питательными растворами, первичном запуске системы или в случае, когда штатная санация горячей водой показала свою неэффективность.

Санация системы хранения и распределения паром (121 °С) не рекомендуется.

Спецификация качества воды фармацевтического назначения с учетом способа получения ВФН должна быть не хуже рекомендуемых значений по показателям: электропроводности и значения ООУ, приведенным в таблице 3.

Способы организации хранения, в качестве примеров и не ограничено ими, приведены на рисунках 5–6.

На рисунке 5 приведена схема получения ВДИ из ВО на ультрафильтрационном керамическом элементе, выдерживающем обработку горячей водой со степенью отсечки не хуже 15 кДа. Полученная ВДИ направляется в точки потребления, не востребованный поток возвращается в емкость ВО. Система может функционировать при комнатной температуре, с периодическими санациями горячей водой или все время в горячем состоянии с температурой 60 °С. Также возможен вариант хранения в присутствии озона.

На рисунке 6 приведена схема, аналогичная рисунку 5, при этом контур ВДИ выделен в отдельную субпетлю, что позволяет одновременно потреблять ВО и ВДИ. Представленная схема подразумевает хранение под озоном и периодическую тепловую санацию, однако снабдив контур охлаждающим или греющим теплообменником, возможны варианты холодного (менее 5 °С) и горячего хранения (60 °С).

На рисунке 7 приведена схема хранения и распределения ВДИ/ВО (в зависимости от того какая вода подается на наполнение емкости) под озоном. В системе также предусмотрена периодическая тепловая санация. Хранение и потребление происходит при комнатной температуре. Для разрушения остаточного озона используется мощная УФ-лампа.

На рисунке 8 приведена схема хранения и распределения ВДИ/ВО (в зависимости от того какая вода подается на наполнение емкости) с субконтуром холодного хранения. Хранение и потребление в основной петле происходит в горячем (60 °С) виде. В субконтуре вода ВФН охлаждается и циркулирует в холодном состоянии (<25 °С), пополнение субконтура происходит из основного контура по мере просадки давления. Периодически охлаждение субконтура отключается, и проводят тепловую санацию отдельным теплообменником.

Таблица 3. Рекомендуемые значения по показателям: электропроводности и значения ООУ в различных точках СВП

Table 3. Recommended values for indicators: electrical conductivity and TOC values at various points of the SVP

Способ получения How to obtain	Электропроводность Electrical conductivity	Общий органический углерод, мкг/л Total organic carbon, µg/l	Примечание Note
После установки обратного осмоса второго блока After reverse osmosis	<2 мкСм/см, при 25 °С <2 µS/cm at 25 °С	<500	
После финишного обессоливания второго блока After final desalination of the second block	>10 МОм/см, при 25 °С >10 MΩ/cm, at 25 °С	<200	В случае если в схеме есть электродеионизация If the circuit has electrodeionization
В начале петли хранения At the beginning of the storage loop	Согласно спецификации ВФН According to the VFN specification	<200	Может быть достигнуто за счет обработки УФ-излучением на длине волны 185 нм или обработки озоном Can be achieved by 185 nm UV treatment or ozone treatment

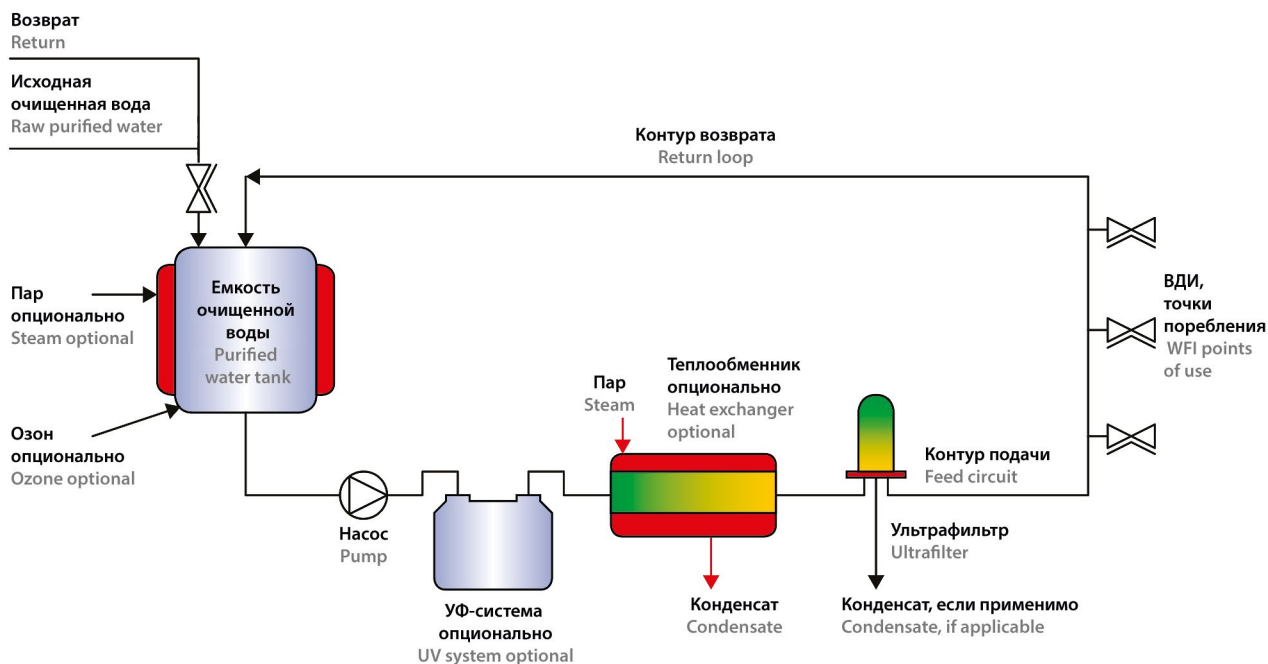


Рисунок 5. Система получения ВДИ и хранения ВО

Figure 5. System for obtaining VDI and storing VO

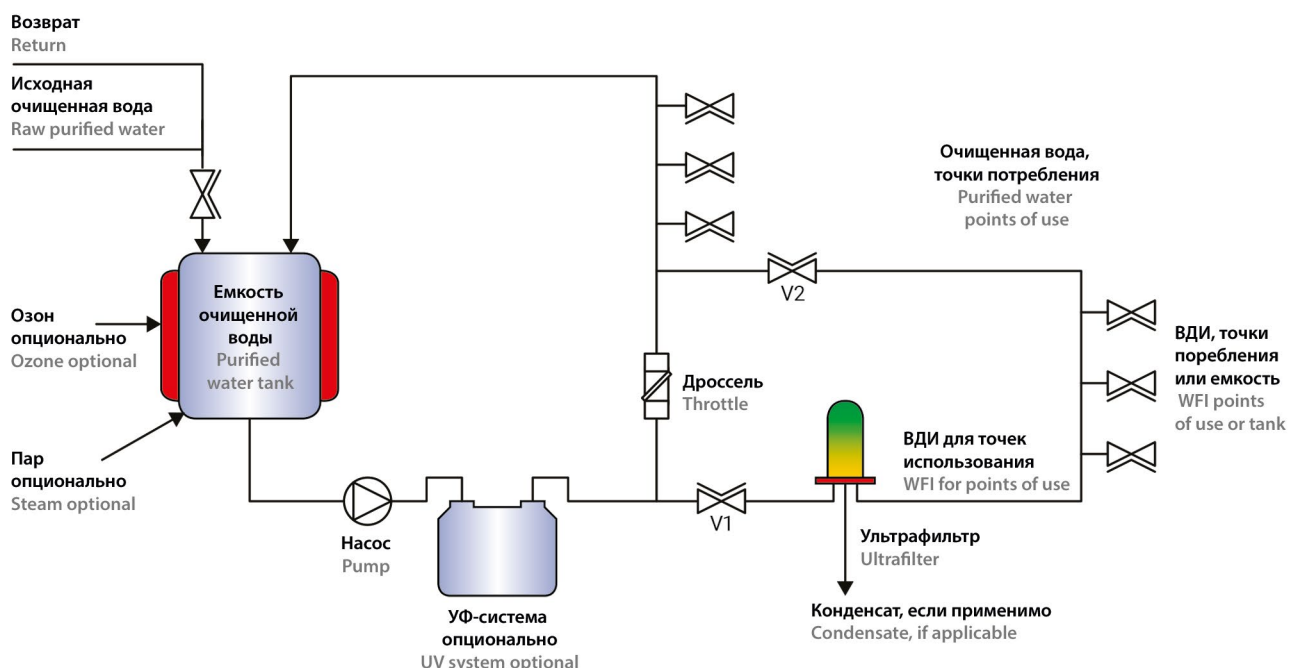


Рисунок 6. Система получения и распределения ВДИ, распределения и хранения ВО

Figure 6. System for obtaining and distributing VDI and distributing and storing VO

Все схемы хранения и распределения, содержащие ультрафильтр (15 кДа), предполагают что таковой отсутствует в системе получения ВДИ, если он отсутствует на схеме получения, то предполагается, что он встроен в систему хранения и распределения ВДИ.

В статье представлены основные положения проекта стандарта ГОСТ Р «Получение, хранение и распределение воды фармацевтического назначения. Вода очищенная и вода для инъекций», ключевой идеей стандарта является разграничение блоков системы предварительной подготовки частично

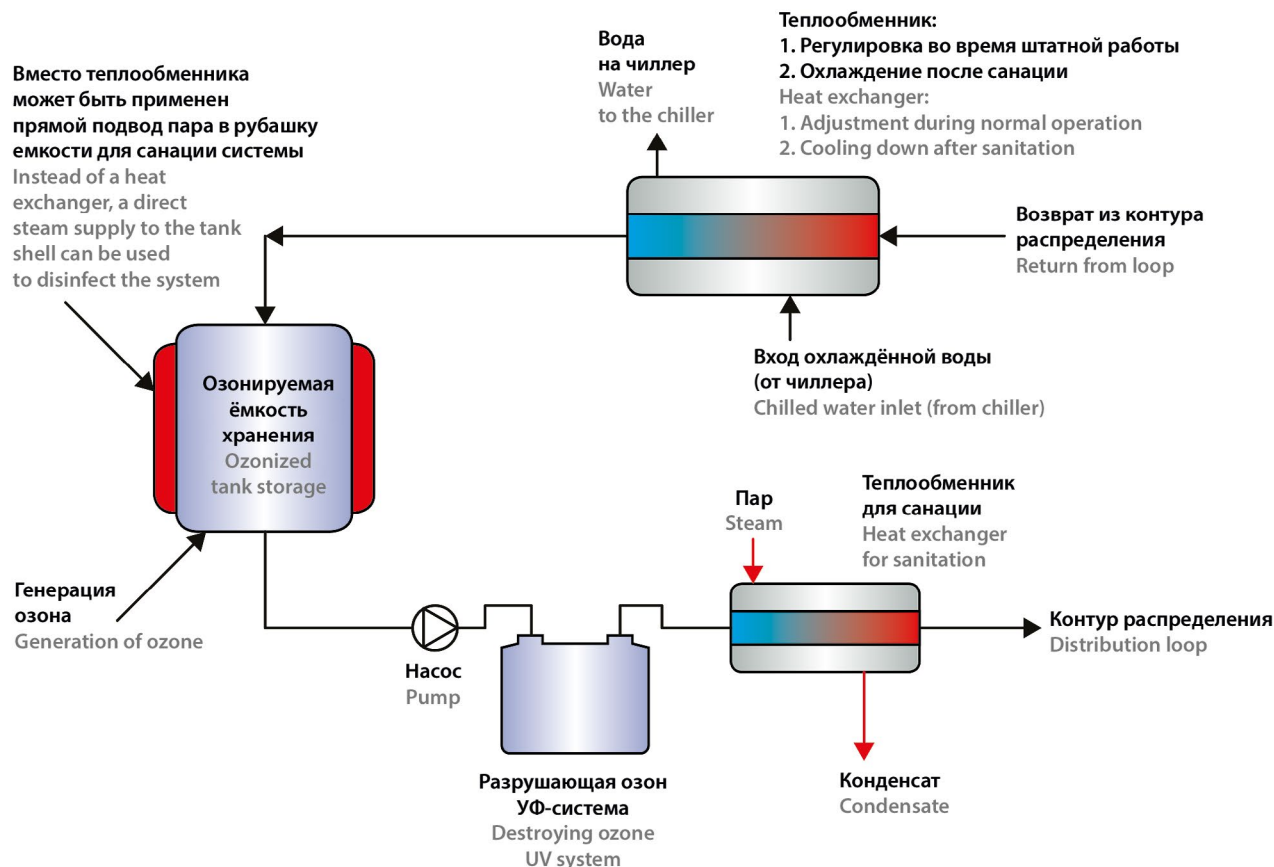


Рисунок 7. Система хранения и распределения ВДИ/ВО под озоном

Figure 7. WFI/BO storage and distribution system under ozone

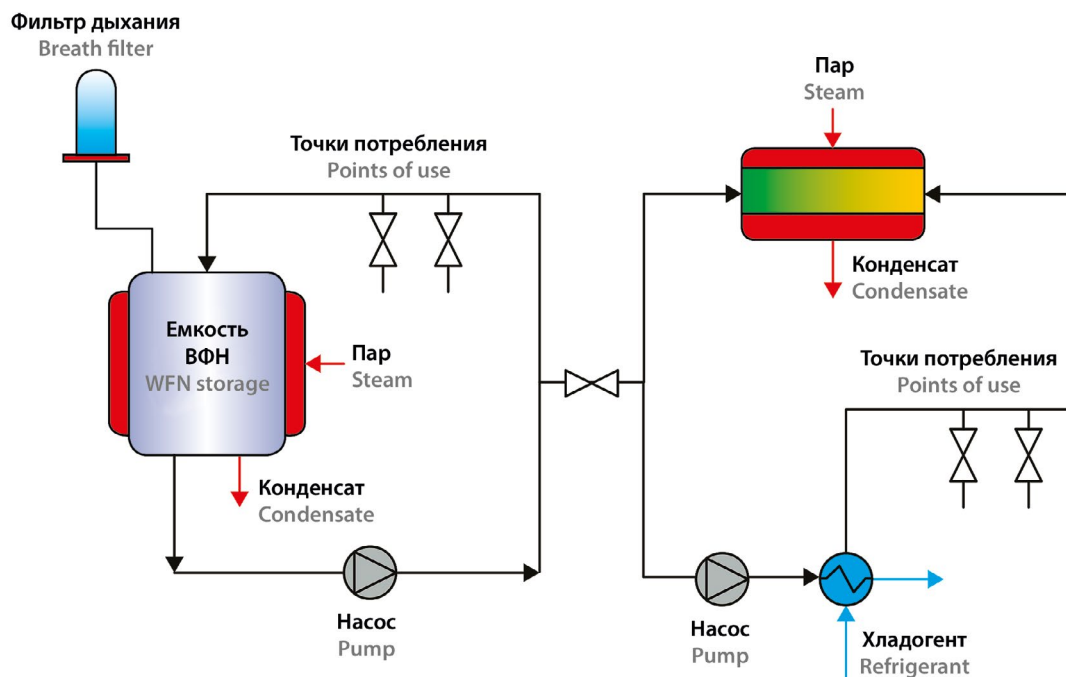


Рисунок 8. Система хранения и распределения ВДИ, работающая в горячем режиме с охлаждаемым субконтуром ВДИ (охлаждение в моменты потребления)

Figure 8. WFI storage and distribution system operating in hot mode with a cooled WFI subloop (cooling at points of consumption)

обессоленной воды (питьевая вода с корректированным составом), блока непосредственного получения ВФН, блока системы хранения и распределения ВФН. К каждому блоку предъявляются свои требования, сообразно их назначению. Блок предварительной подготовки (блок 1) проектируется согласно принципам получения питьевой воды и должен контролироваться санитарным законодательством. Для обеспечения надлежащей эксплуатации этой части СВП он должен быть поддержан планом производственного контроля, также должны быть соблюдены требования строительных норм и правил^{1, 2, 3}. Таким образом, в качестве исходной воды для получения ВФН предлагается использовать

¹ СП 347.1325800.2017 Свод правил. Внутренние системы отопления, горячего и холодного водоснабжения. Правила эксплуатации.

² СП 30.13330.2016 Свод правил. Внутренний водопровод и канализация зданий.

³ СП 31.13330.2021 Свод правил. Водоснабжение. Наружные сети и сооружения.

питьевую воду с корректированным составом. Что повышает надежность работы самой системы получения ВФН, а также снимает избыточные требования к организации системы предварительной подготовки, такие как термическая санация, материалы исполнения. Требования гигиенического дизайна^{4, 5} начинают действовать там, где это действительно необходимо, непосредственно в системе получения ВФН и системе хранения и распределения ВФН. Также стандартом идентифицируются важнейшие принципы сдерживания микробиологического роста, это проточность системы и максимальная чистота воды. В результате реализации стандарта стоимость систем получения ВФН уменьшается за счет реализации гигиенического дизайна там, где это нужно, надежность работы СВП увеличивается за счет достижения более высокого качества воды на каждом этапе.

⁴ ASME BPE-2019. Bioprocessing Equipment.

⁵ ISO 22519:2019 Membrane-based generation of water for injection (WFI) (Ch. 8.a, b).