

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ, ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ЧИСТЫЕ СРЕДЫ. ПОСЛЕДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НОРМАТИВНЫХ ТРЕБОВАНИЯХ. КАК УСПЕШНО ПРОЙТИ ИНСПЕКЦИЮ

Сергей Мовсесов,
руководитель
фармацевтических
проектов BWT Россия

Последние пять лет на различных уровнях широко обсуждаются вопросы, связанные с чистыми технологическими носителями. В частности, было много дискуссий об условиях допущения холодного метода получения воды для инъекций.

В 2020 году ISPE выпустило документ «Критические утилиты GMP Compliance. Как соответствовать требованиям и быть готовыми это доказать. (Требования GMP к чистым средам. Как соответствовать и как доказать соответствие)». Этот документ подводит промежуточные итоги и обобщает все актуальные аспекты данной проблематики,

а также имеет прикладное значение. Из самого названия документа следует, что важно не только соответствовать требованиям GMP, но и уметь доказать инспектору соответствие.

Давайте посмотрим, с каким опытом мы подошли к новому, самому актуальному на сегодняшний день документу, тем более что он часто применяется наряду с правильными действующими нормативами и рекомендациями.

1. Конечно же сразу следует посмотреть российскую фармакопею. Для нас в первую очередь имеют значение статьи о воде очищенной



и воде для инъекций Государственной фармакопеи РФ, во вторую очередь – аналогичные статьи Европейской фармакопеи. Кроме того, конечно, важна американская USP, действующая по меньшей мере в 160 странах мира. Есть и другие стандарты, в том числе международная фармакопея, выпущенная ВОЗ для стран, которые не имеют возможности создать свою фармакопею, но, по всей видимости, влияют минимально на международную фармакопею, несмотря на её впечатляющее название. Все фармакопеи регулярно пересматривают статьи о воде очищенной и воде для инъекций, но кардинальных отличий между этими статьями нет.

После 2019 года уже можно говорить, что промежуточный тип «вода высокоочищенная» уходит в историю и остаётся два основных типа воды: «очищенная» и «для инъекций». Наличие ультрачистой воды в Бразильской фармакопее и градацию воды очищенной на два типа в Фармакопее Мексики следует считать, скорее всего, спецификой, но не общей тенденцией. С удовлетворением можно отметить, что из российской фармакопеи исключены требования к показателю pH, с чем ранее было связано немало недоразумений из-за невозможности на практике измерять pH в среде с низкой электропроводностью. На сегодняшний день требования к pH воды, соответствующей требованиям фармакопеи, сохраняются только в фармакопеях Китая и Мексики (наверное, точнее будет полагать, что они в них пока не отменены).

2. Правила GMP Европейского союза (Приложение 15) содержат основные положения о принципах производства и хранения воды для фармацевтических целей, при этом в этих приложениях мало конкретики. Но, например, в российских правилах GMP определена температура хранения воды для инъекций.

«Руководство о качестве воды для фармацевтических целей» Европейского агентства по лекарственным средствам (*European Medicines Agency – EMA*) содержит информацию о технологии получения воды для фармацевтических целей и о том, в каких процессах вода какого качества необходима. Положения данного руководства переплетены с монографией «Вода для инъекций» Европейской фармакопеи (*Ph. Eur. Monograph Water for Injections (0169), EMA*), которая была пересмотрена в 2017 году в пользу возможности использования холодного метода. Однако допущение холодного метода не следует расценивать как послабление, и этот вывод можно сделать из обсуждения, которое предшествовало изменению монографии («Производство ВДИ холодными методами: вопросы и ответы. Обратный осмос: биопленки и их предотвращение», EMA.) Из данного обсуждения, а также из многих последующих дискуссий о подготовке воды для инъекций холодным методом, можно сделать однозначный вывод, что разрешение этого метода вызвано никак не снижением рисков, оно также не является следствием отсутствия прорыва в мембранных технологиях. В качестве обоснований этого решения



можно называть дефицит энергоресурсов и достигнутый высокий уровень систем контроля и мониторинга. Поэтому применение холодного метода производства воды для инъекций каждый раз требует детального изучения и разрешения уполномоченных органов. При этом можно сказать, что лидеры рынка придерживаются консервативных позиций и не отказываются от дистилляции.

3. По сей день широко используется и цитируется Руководство по испытаниям систем фармакопейной воды (FDA, Guide to Inspections of High Purity Water System, 1993). Формально этот документ предназначен для инспекторов, но он содержит ряд положений по проектированию и эксплуатации систем. Создатели нового документа по чистым средам подчеркивают, что с 1993 года уже накопился колоссальный опыт инспекций, который следует обобщить и проанализировать. Новый документ содержит Приложение 1, в котором приведены актуальные примеры заключений по результатам инспекций с описанием наиболее часто выявляемых несоответствий.

4. Выход третьей версии Руководства по воде и чистому пару (Baseline Guide Vol 4: Water & Steam Systems 3rd Edition. ISPE, 2019) был ожидаем в свете изменения нормативов. Этот документ достаточно детально рассматривает все аспекты проектирования. В нём приводятся типовые схемы производства и распределения воды для фармакопейного качества, общие требования к конструкции различных элементов.

5. Технический доклад ВОЗ «Вода для фармацевтического применения» (WHO Technical Report Series, No. 970, 2012) наиболее часто цитируется, когда говорится о качестве воды, пригодной как сырьё для производства воды фармакопейного качества и, в принципе, о минимальном качестве воды на фармацевтическом производстве.

В «Critical Utilities GMP Compliance. How to be Compliant and Ready to Prove It» (далее – Документ) обзор и классификация чистых технологических носителей начинается именно с питьевой воды.

Чистые носители (по определению) – это среды, которые прямо или опосредованно соприкасаются с продуктом. Питьевую воду не принято относить к чистым средам, но она может применяться в производстве фармацевтических субстанций. Кроме того, именно питьевая вода является сырьём для производства воды, соответствующей требованиям фармакопеи, а значит её качество должно контролироваться. По правилам GMP сертификат



Высокоточные измерения Успешная квалификация

Измерительные приборы Testo для получения достоверных результатов квалификационных испытаний чистых помещений в соответствии с требованиями производственных процессов

- Измерение **температуры и влажности**
- Измерение **дифференциального давления** в помещениях и на фильтрах
- Определение **расхода воздуха и кратности воздухообмена**
- Измерение в ламинарных боксах

соответствия для любого сырья никогда не должен приниматься без проверки. Поэтому фармацевтическому предприятию целесообразно периодически проверять соответствие питьевой воды нормативным требованиям. Это включает в себя отбор проб питьевой воды на производстве в одном или нескольких местах. Количество мест и частота отбора проб должны определяться на основе анализа риска. Если вода не соответствует нормам, должно устанавливаться оборудование для её доочистки с системой контроля. Даже для питьевой воды, соответствующей нормативным требованиям, указывается на необходимость проводить её предочистку перед основными стадиями производства воды фармакопейного качества. Предочистка питьевой воды позволяет также снизить нагрузку на основное оборудование и уменьшить периодичность его сервиса. Правильное техническое обслуживание и надлежащая эксплуатация оборудования для предварительной очистки воды помогают обеспечить оптимальное функционирование всей системы подготовки воды и снизить риски наступления негативных событий.

Вода очищенная используется на финишных стадиях производства парентеральных нестерильных препаратов. Она производится из питьевой воды с применением технологий обратного осмоса и/или электродеионизации. Вода для инъекций применяется там, где есть требования к стерильности и/или апиrogenности продукта.

Поэтому основным отличием воды для инъекций является наличие требования к апиrogenности и низкое содержание в ней микроорганизмов.

Вода для инъекций обычно производится из воды очищенной, но нормативно это закреплено только в фармакопеях Индии и Китая. Наиболее распространённым методом получения воды для инъекций является дистилляция, однако с 2017 года допущен и широко применяется холодный метод – его нет только в Китайской, Бразильской и Международной фармакопеях. Таким образом можно считать, что Китайская фармакопея наиболее консервативна в отношении воды для инъекций.

Чистые среды

Чистым паром (по определению) является пар, конденсат которого соответствует требованиям к воде для инъекций. В Документе отмечено, что в силу нахождения чистого пара в условиях постоянной стерильности допускается отсутствие его контроля по микробиологическим показателям, однако требуется контроль содержания эндотоксинов. Чистый пар применяется для стерилизации продукта и материалов, реакторов и сборников, критичных емкостей. Также в Документе подчеркнута, что в фармакопеях нет требований к сухости, насыщенности чистого пара и к содержанию в нём неконденсирующихся газов, однако такие требования определены



наглядно
Примеры наилучших практик
профессионально

Профессионально
Профессиональ
Примеры наилучших практи
Примеры наилучших практик
Наглядно
Наглядно

**Если валидация кажется безумием,
скорее познакомьтесь с опытом
международных фармацевтических компаний
и регуляторных органов ЕС/США**

Книга предназначена для разработчиков лекарственных средств, аналитиков Отдела контроля качества, менеджеров по регистрации, представителей регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств, а также для преподавателей и студентов высших учебных заведений

Издатель: Группа компаний ВИАЛЕК



www.vialek.ru

в стандарте EN 285 и в британском стандарте НТМ. Эти параметры иногда требуется контролировать на входе в автоклавы, для чего в проект нужно закладывать специальные экзокинетические узлы.

Сжатый воздух применяется на фармацевтическом производстве для подачи в камеры стерилизаторов, для компенсации давления в ёмкостях и трубопроводах при остывании после стерилизации, для передавливания продукта, для продувки и сушки оборудования после мойки, для подачи воздуха в ферментёры.

Сжатый воздух производится, как правило, на безмасляных компрессорах и классифицируется согласно стандарту ISO 8573 по содержанию масел, частиц и влаги. Класс воздуха определяется в каждом конкретном случае, так же как необходимость установки фильтров и проведения контроля содержания микроорганизмов. Не стоит забывать, что даже если воздух не участвует в процессе и предназначен для подачи на блок управления, то после отработки он может попасть в чистое классифицируемое помещение.

Технологические газы, такие как кислород, азот, углекислый газ тоже включены в перечень чистых сред. Например, азот может применяться для защиты от окисления в процессе ферментации. Если газы поставляются в баллонах, они должны проверяться столь же тщательно, как и любое другое сырьё. В ходе анализа рисков рекомендуется оценить критическое качество газа, места установки и тип фильтров, материал трубопроводов, подлежащие контролю параметры.

В Документе сказано, что воздух системы кондиционирования формально тоже можно отнести к чистым средам, однако традиционно эта система выделена в самостоятельный раздел.

Следующий раздел Документа посвящён вопросам валидации и системе контроля качества. Здесь отмечается необходимость проведения валидации с учётом требований ISPE Baseline® Guide, volume 5 «Commissioning and Qualification» и ISPE Good Practice Guide: Approaches to Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems (Базовое руководство® ISPE, том 5 «Ввод в эксплуатацию и квалификация» и Руководство ISPE по надлежащей практике: подходы к вводу в эксплуатацию и к квалификации фармацевтических систем воды и пара).

Оценка рисков

Создание любой новой установки (или модификация существующей) должно начинаться с плана валидации и заканчиваться подробным

сводным отчётом о валидации, сопровождаемым матрицей прослеживаемости требований.

В ходе инспекции важно предъявить: оценку рисков, объём валидации, протоколы квалификации оборудования, доказательство соответствия системы заранее установленным критериям, план отбора проб, СОП, программы обучения и тренингов.

В рамках контроля изменений необходимо контролировать изменения не только в оборудовании и технологическом процессе, но и в документации (например, в СОП).

Оценка риска должна основываться на научных знаниях и в итоге увязываться с защитой пациента. Оценка риска также должна проводиться согласно требованиям соответствующего документа ISPE Baseline® Guide, Volume 7 «Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products» (Базовое руководство® ISPE, том 7 «Производство фармацевтической продукции с учётом рисков»). В Документе дана оценка каждому потенциальному загрязнению, например: наличие общего органического углерода говорит о присутствии среды для роста и о развитии микроорганизмов; наличие хлора вызывает разрушение мембран; высокая электропроводность свидетельствует о присутствии солей, способных влиять на технологический процесс. Упоминается, конечно, и сезонное изменение состава исходной воды, и риск возникновения роуг-эффекта (*rouge effect*), вероятность которого следует минимизировать.

Подчёркивается необходимость наличия актуальных чертежей систем. Очень важно представить инспектору как можно более подробную и принципиальную схему. Все компоненты на чертежах должны быть идентифицированы и соответствовать актуальной спецификации. В документации должны присутствовать допустимые значения критических параметров (например, уровень наполнения ёмкостей, скорость потока, температура в разных точках системы и на фильтрах при разных режимах). Также должны отображаться соединения с указанием типа уплотнений.

Изометрические схемы должны подтверждать безопасность санации и стерилизации системы.

Электросхемы запрашиваются инспекторами нечасто, но это не повод не уделять им внимания. Электросхемы важны для эксплуатации и часто требуются для устранения неисправностей.

Документ указывает на необходимость проведения расследования каждого отклонения. К отклонениям относятся как выходы значения параметров за установленные пределы, так и несоответствия в порядке проведения процедур



(например, пропущенные калибровки либо ошибочные операции, скажем, неправильная установка уплотнений или шлангов). Необходимо определить, имеет ли отклонение тенденции, и помимо немедленных действий предпринять корректирующие и предупреждающие действия. Например, при разрыве мембраны безопасности ёмкости немедленными действиями являются замена мембраны и санация, а корректирующими – снижение максимальной уставки давления в ёмкости, предупреждающими – применение более плавного режима набора температуры.

В Документе отмечено, что отбор проб является критичным, и при инспекциях ему уделяют внимание. Необходимо определить места отбора проб так, чтобы он был репрезентативным и не добавлял рисков. В точках отбора необходимо реализовать принцип репрезентативности: отбор проб должен производиться в тех же условиях, в которых среда подаётся на производство. Много нюансов возникает при использовании шлангов, и в приложении к Документу описаны конкретные эпизоды, имевшие место при инспектировании. Необходимо понимать разницу между точкой отбора и точкой присоединения к процессу, а зона между этими точками зачастую остаётся без внимания и создаёт много рисков.

Также в Документе уделено внимание новым экспресс-методам микробиологического анализа, при этом указано на сложность валидации этих методов как полноценного микробиологического контроля. Это подтверждается и фармацевтическим рынком, который стоит на консервативных позициях.

Раздел Документа, посвящённый эксплуатации, начинается с вопроса целостности данных. Необходимость соответствия GAMP 5, 21 CFR Part 11 и применение компьютерной валидации в настоящее время является трендом. Необходимо разграничение доступа и отслеживание всех действий с системами автоматизации, при этом права администратора должны быть доступны строго ограниченному кругу пользователей. Предприятие должно иметь политику хранения данных. Ожидается дальнейшее ужесточение требований, поэтому следует ожидать полного отказа от хранения данных на бумаге. Данные по чистым средам рекомендуется хранить 10–30 лет. Аудит системы хранения данных следует проводить раз в 1–3 года.

Эпиграфом к разделу, посвящённому санации, является цитата из GMP Канады: «Эксплуатируйте систему так, чтобы избежать загрязнения». Можно пойти дальше и добавить: «Проектируйте и стройте систему так, чтобы избежать загрязнения». Если

система нуждается в регулярной санации – это плохая система. Хорошая система распределения воды, соответствующей требованиям фармакопеи, должна обладать свойством самоочищения. Но в любом случае следует предусмотреть возможность санации как восстановительную меру. И необходимо предоставлять инспекторам доказательств эффективности процедуры санации (например, записи с температурных датчиков в процессе стерилизации). Если в системе образуется биоплёнка, необходимо не только её удалить, но и разобраться с причинами её образования.

Техническое обслуживание должно проводиться согласно утверждённому плану, в установленные сроки и должным образом документироваться. Следует иметь склад запчастей и утвердить процедуру определения необходимости замены (например, модули электродеионизации меняют при падении силы тока либо по истечении определённого времени или при достижении установленного количества часов отработки). Можно также устанавливать минимум по каждому параметру и использовать принцип «что наступит раньше».

При определении периодичности калибровки приборов следует учитывать рекомендации изготовителя прибора и уровень надёжности измерений, основанный на анализе рисков. Результаты калибровки должны быть задокументированы, срок истечения калибровки должен отслеживаться. Датчики электропроводности должны калиброваться без компенсации температуры. На наших фармацевтических предприятиях часто

используется периодическая поверка приборов, что, в принципе, не противоречит политике риск-ориентированного подхода.

Система обучения подразумевает наличие должностных инструкций, создание учебного плана, проведение и документирование обучения, периодическую актуализацию программы обучения и системы обучения для обеспечения его эффективности.

В заключительной главе Документа речь идёт об устаревших системах чистых сред, требующих доведения до стандартов GMP. Отмечается, что с системами чистых газов проблем меньше, так как за последние 20 лет нормативы для чистых газов претерпели меньше изменений, чем нормативы для воды, соответствующей требованиям фармакопеи. Проблемой в старых системах чаще всего является невозможность поддерживать микробиологическую чистоту и отсутствие должного уровня автоматизации. Старые системы распределения, как правило, выполнены из непригодных материалов и содержат застойные зоны. На старые системы отсутствует какая-либо валидационная документация. Некоторые из них можно исправить, доукомплектовать и провалидировать. Некоторые системы можно эксплуатировать при регулярном выполнении процедур санации и стерилизации. Стоит ли продолжать эксплуатировать такую систему или лучше её заменить? С одной стороны, это вопрос издержек, но, с другой стороны, следуя интересам пациента, всегда предпочтительно переходить на новые системы, соответствующие GMP. ■



В книге собраны ответы на нестандартные вопросы и ситуации, которые могут возникать у специалистов аналитических лабораторий при выполнении работ в области ВЭЖХ, валидации и трансфера методик. Большое внимание уделено рекомендациям по решению тех или иных проблем на практике – от самых простых до очень «запутанных» ситуаций