

Что нового в фармацевтической водоподготовке?

Новая антикризисная линейка оборудования

- С. Мовсесов, В. Барышников (ООО ОРБИТАЛ)
- Г. Колчин (ООО БВТ)
- Marc Fink (Christ Aqua ecolife)

В статье представлены современные решения для приготовления, хранения и распределения воды для фармацевтического использования в свете последних изменений нормативных требований. Авторы, сотрудники компаний группы BWT — делятся опытом работы на российском рынке и предлагают оптимальные решения, удовлетворяющие требованиям GMP, и в то же время учитывающие финансовые возможности большинства российских фармпредприятий, которые обусловлены не только пресловутым кризисом, но и общей ситуацией в отрасли, когда хозяева предприятий не хотят или не могут вкладывать значительные средства в дорогостоящее оборудование.

Мы не будем углубляться в теорию, так как журнал неоднократно публиковал подобные статьи, кроме того, в Интернете доступны материалы FDA, EMEA, ISPE. Мы считаем, что читатель уже достаточно подготовлен теоретически и практически, касательно процессов и оборудования водоподготовки и рассмотрим только самые острые и спорные вопросы.

НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Большой проблемой на сегодняшний день остается разногласия в нормативных требованиях к воде, используемой в фармацевтическом производстве. В более чем 130 странах действует Американская фармакопея, на сегодняшний день это USP 31, вышедшая 1 мая 2008г. Европейская фармакопея, 6-е издание которой вышло в 2007г., имеет несколько принципиальных отличий от USP.

Существуют также и ряд других стандартов, например, Фармакопеи Японии, Индии, Китая и др. В России действуют Фармакопейные статьи ФС 42 2619-97 «Вода очищенная» и ФС 42 2620-97 «Вода для инъекций», которые имеют ряд общепризнанных недостатков, поэтому большинство отечественных фармпроизводителей, которые ориентируются на требования GMP, контролируют воду также на соответствие Европейской Фармакопее. Не лишним

Таблица

Показатели	Вода для инъекций			Вода очищенная			Вода высокоочищенная
	United States Pharmacopeia	European Pharmacopeia	ГФ России ФС 42 2620-97	United States Pharmacopeia	European Pharmacopeia	ГФ России ФС 42 2619-97	European Pharmacopeia
Электропроводность	<1.3 мкСм/см при 25 °С	<1.1 мкСм/см при 20 °С	-	< 1.3 мкСм/см при 25 °С	< 4.3 мкСм/см при 20 °С	-	< 1.1 мкСм/см при 20 °С
Тяжелые металлы	-	0.1 мг/л	0.5 мг/л*	-	0.1 мг/л	0.5 мг/л*	0.1 мг/л
Нитраты	-	0.2 мг/л	0.2 мг/л*	-	0.2 мг/л	0.2 мг/л*	0.2 мг/л
Общий органический углерод	< 0.5 мг/л	< 0.5 мг/л	< 0.5 мг/л*	< 0.5 мг/л	< 0.5 мг/л	< 0.5 мг/л*	< 0.5 мг/л
Концентрация микроорг-ов.	< 0.1КОЕ/мл	< 0.1КОЕ/мл	< 100 КОЕ/мл	< 100 КОЕ/мл	< 100 КОЕ/мл	< 100 КОЕ/мл	< 0.1КОЕ/мл
Эндотоксины, пирогенность	< 0.25 Еу / мл	< 0.25 Еу / мл	не пирогенна по ГФ XI, вып.2, с 1183 (ОФС-42-002-00 Бактериальные эндотоксины)	-	-	-	< 0.25 Еу / мл
Сухой остаток	-	-	0,001%	-	-	0,001%	-

*Дано в пересчете

Рис. 1. Требования фармакопейных стандартов

будет упомянуть, что в Украине, где фармакопея обновлялась относительно недавно, за основу взяты именно Европейские критерии к воде для фармацевтического использования. Учитывая такую непростую ситуацию, сразу призываем читателей к последовательности. Рассматривая систему приготовления, хранения и распределения воды для фармацевтического использования, следует сначала определиться, согласно какой нормативной базе мы ее анализируем, а не вырывать отдельные требования и критерии из контекста.

В чем же отличие российских и европейских требований?

Всем хорошо известны два основных типа воды для фармацевтического использования – вода очищенная и вода для инъекций. Основным отличием является апиrogenность воды для инъекций. В международных стандартах, кроме того, требования по концентрации микроорганизмов в 1000 раз жестче для воды для инъекций, относительно воды очищенной. Согласно нашим нормам на сегодняшний день требования по содержанию микроорганизмов одинаковы для воды очищенной и воды для инъекций, впрочем, такие же требования у нас и для питьевой воды – 100 КОЕ/мл. Остаточное содержание примесей в международных требованиях характеризуется электропроводностью, в наших – сухим остатком. Причем, при сухом остатке 10 мг/мл, что является критерием наших фармстатей, содержание примесей может быть намного больше, чем при электропроводности воды 4,3 мкСм/см (критерий для воды очищенной в Европейской фармакопее) и тем более 1,1 мкСм/см (критерий для инъекционной воды). Аргумент о неготовности материально-технической

базы наших предприятий иметь в своем арсенале «дорогостоящие» приборы для контроля электропроводности воды в наши дни звучит просто смешно. Даже приборы для он-лайн контроля общего органического углерода в воде стали уже намного более доступными, чем 5-10 лет назад.

В Европейской фармакопее присутствует третий тип воды – Highly purified water - в дословном переводе «вода высокоочищенная». Эта вода имеет такие же критерии качества, как и вода для инъекций, различие только в методах, которые допущены для приготовления воды высокоочищенной и воды для инъекций. Вода высокоочищенная готовится мембранными методами и может применяться, в основном, для мытья контейнеров и поверхностей, соприкасающихся с парентеральными продуктами при условии последующей депирогенизации этих контейнеров и поверхностей. В состав парентеральных продуктов может входить только вода для инъекций, полученная методом дистилляции.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Приведем таблицу и комментарии к ней. FDA допускает применение мембранных методов для получения воды для инъекций. Конечно это так, но давайте разберемся. Как мы уже поняли, в американской фармакопее есть только два вида воды - вода очищенная и вода для инъекций. При этом для мытья контейнеров и поверхностей, соприкасающихся с парентеральными продуктами, должна применяться вода для инъекций. Именно тогда, когда вода для инъекций используется для мытья – допускается применение воды

для инъекций, полученной мембранными методами. Когда речь идет о приготовлении парентеральных препаратов - FDA всегда рекомендует использовать дистилляцию, как самый надежный метод получения воды для инъекций. Другими словами, принципиальной разницы между европейским и американским подходом нет. Разница только в нормативной терминологии, что и вносит некоторую неразбериху, и создает почву для различных спекуляций, например, попытки оправдать применение обратноосмотической воды в производстве инфузионных растворов, ссылаясь на USP и FDA.

НОВИНКИ В ОБОРУДОВАНИИ. МОДЕЛЬНЫЙ РЯД SEPTRON LINE (СЕПТРОН ЛАЙН)

На протяжении последних лет мы публиковали материалы о модельном ряду **Осмотрон** (Osmotron) швейцарской фирмы CHRIST. Напомним, что установки Осмотрон имеют в своем составе ступени обратного осмоса и электродеионизации и предназначены для производства воды очищенной, удовлетворяющей требова-



Рис. 3. На выставке Ахема 2009 CHRIST представил новую разработку – OSMOTRON PRO

	Вода очищенная	Вода высокоочищенная	Вода для инъекций
Россия ФС 42 2619-97 ФС 42 26-20-97	Обратный осмос, дистилляция, ионный обмен		Обратный осмос, дистилляция, ионный обмен
ЕМЕА, Евросоюз	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Дистилляция
FDA, США	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация		Дистилляция, обратный осмос

Рис. 2. Допустимые методы приготовления воды для фармацевтического использования

ниям всех известных мировых стандартов. Имеются версии Осмотрон Инжект (Osmotron Inject), которые доукомплектованы ультрафильтрационными мембранами с порогом фильтрации 6000 Да и предназначены для получения апиrogenной воды, т.е. воды высокоочищенной по EP, воды для инъекций по USP (просим не забывать про заключительную часть предыдущего раздела) или по ФС 42 2620 -97.

Установки Осмотрон оснащены большим количеством опций, такими, как тепловая санация, встроенная станция дезинфекции, возможность интеграции фильтров предварительной очистки воды, система для мойки мембран. Установки Осмотрон практически полностью изготавливаются из нержавеющей стали. Управление осуществляется контроллерами серии Siemens Simatic S7 300 и выше при полной визуализации процесса и регистрации всех необходимых данных. Эти установки долгие годы и в большом количестве работают на предприятиях лидеров мирового фармацевтического рынка – Novartis, Rosche, Aventis и др. Недостаток только один - высокая цена – вследствие чего на нашем рынке приобретать установки Осмотрон могут только крупные предприятия, например, Фармфирма Сотекс или ЗАО Биотон-Восток.

Что же делать, если оборудование устарело морально и физически, надо переходить на GMP, а бюджет ограничен? Либо органи-

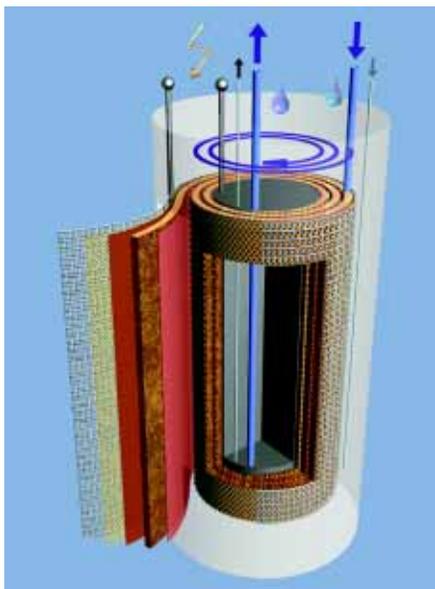


Рис. 4. Модуль электродеионизации CHRIST SEPTRON

зуется производство твердых лекарственных форм и требуется небольшая система для производства воды очищенной?

Мы предлагаем новый модельный ряд установок – **Септрон Лайн**. Это, что называется, «младший брат» Осмотрона, сохранивший все его основные достоинства. Основной отличительной особенностью всех моделей, предлагаемых фирмой CHRIST для производства воды очищенной, является использование собственной разработки – спирального модуля электродеионизации Septron. Эти модули производятся в Швейцарии, и обладают общепризнанными преимуществами по сравнению с плоскоребрами аналогами. Преимущества обусловлены равномерным распределением электрического поля, за счет чего достигается более глубокая очистка воды при меньшем напряжении электрического тока. С помощью технологии Septron можно получать воду с электропроводностью менее 0,1 мкСм/см, что намного лучше, чем указано в нормативных требованиях. То есть, как говорится, можно спать спокойно. Безусловно, на рынке можно встретить много предложений на установки двухступенчатого обратного осмоса, но таким методом стабильно можно получать воду качеством около 2-3 мкСм/см. (ключевое слово – стабильно). При этом непрерывность производства всегда найдется, если не сказать под угрозой, то в зоне внимания, это уж точно. И конечно, когда мы говорим о двухступенчатом обратном осмосе, сразу можно забыть о таких понятиях, как USP и вода высокоочищенная – причина, как мы уже понимаем, в электропроводности получаемой воды.

Итак, Септрон лайн - это обратный осмос плюс электродеионизация, плюс контроль – самый короткий путь к получению воды очищенной. Септрон лайн характеризуется качественной сборкой, простотой в обслуживании, компактностью и еще раз компактностью! Установки серийно производятся в Швейцарии. Модельный ряд Септрон Лайн делится на 3 линии.

Первая – установки низкой производительности Септрон

лайн 10/20. Это простые компактные установки производительностью 150 и 300 л/час, оснащенные микропроцессорным контроллером.



Рис. 5. Установка Септрон лайн про 10

Вторая – установки производительностью до 2000 л/час. Модели Септрон Лайн 25 – 60. Они уже оснащены системой управления Panasonic с возможностью регистрации параметров процесса. В установках запрограммированы режимы санации – процесс санации инициируется нажатием одной кнопки и проходит без участия оператора. В установках имеется система Септоперм (Septoperm) для циркуляционной промывки электродеионизатора пермеатом, что существенно сокращает расход питательной воды. Установки поставляются в унифицированном корпусе, и при добавлении мембранных модулей могут наращиваться по производительности от



Рис. 6. Установка Септрон лайн 50

450 л/час до 2000 л/час без увеличения занимаемой площади.

И, наконец, третья линия - модели Септрон лайн 100 – 300. Это установки высокой производительности от 3000 до 12000 л/час. Они поставляются в виде 3 отдельных модулей – обратный осмос, электродеионизация и щит управления. При этом, в отличие от первых двух линий возможна поставка только системы электродеионизации без обратного осмоса. Щит управления основан на системе Siemens SPS. Все параметры процесса визуализированы на графической интерактивной панели. Крупный дисплей и грамотно организованное меню контрольной системы делают установку безопасной и удобной для оператора.



Рис. 7. Установка Септрон лайн 300

УСТАНОВКА СЕПТРОН ЛАЙН ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ. ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

Казалось бы, мы противоречим сами себе. Всегда и везде мы говорили, что только дистилляция является единственным методом для производства воды для инъекций, обеспечивающим безопасность и соответствующим GMP. Но давайте вернемся в начало статьи, где идет речь о нормативных требованиях. В наших стандартах вода для инъекций охватывает две категории из Европейской фармакопеи – «Вода для инъекций» и «Вода высокоочищенная». А, следовательно, если у нас идет речь о тех случаях применения воды для инъекций, где в Европейской фармакопее допускается применение «Воды высокоочищенной», например, конечное ополаскива-

ние ампул и флаконов для инъекционных растворов, то для производства такой воды для инъекций можно использовать мембранные методы. При этом решение будет соответствовать как отечественной нормативной базе (поскольку согласно ФС 42 2620-97 допускается получение воды для инъекций мембранными методами), так и Европейской. Далее возникает вопрос в том, как правильно «позиционировать» такую воду. Чтобы не было вопросов у контролирующих органов, эту воду надо называть «Вода для инъекций», при этом делать пометку, что она получена мембранными методами и предназначена для мытья контейнеров и оборудования, поскольку согласно МУ 42-51-20-93 «Подготовка ампул, флаконов и бутылок» для мытья контейнеров необходимо использовать воду для инъекций.

Например, на предприятии производятся препараты в ампулах и флаконах. Предприятие было организовано по GMP, за основу принимались требования ЕМЕА и Европейской фармакопеи. Имеются две системы: вода высокоочищенная, которая используется для мытья контейнеров и оборудования, и вода для инъекций, которая используется для приготовления растворов. Естественно, Росздравнадзор сделает замечание – мыть контейнеры необходимо водой для инъекций, согласно МУ 42-51-20-93. Чтобы таких проблем не было, системы необходимо назвать следующим образом:

Первая - Вода для инъекций по ФС 42 2620 – 97, полученная мембранными методами, предназначенная только для мытья оборудования и контейнеров. Соответствует требованиям «Вода высокоочищенная» по Европейской фармакопее.

Вторая - Вода для инъекций по ФС 42 2620 – 97, полученная методом дистилляции, предназначенная для приготовления парентеральных препаратов. Соответствует требованиям «Вода для инъекций» по Европейской фармакопее.

Так вот, установки Септрон лайн могут поставляться с дополнительной станцией ультрафильтрации с порогом фильтрации 6000 Дальтон, что обеспечивает апирогенность воды. Они так и называются Septron line HPW –



Рис. 8. Система приготовления, хранения и распределения воды для инъекций/воды высокоочищенной с использованием установки Septron line 30 HPW. ОАО Биохимик, Саранск

Highly purified water, то есть вода высокоочищенная, что при определенных условиях, как мы решили, тождественно понятию «вода для инъекций».

Итак, мы отвечаем на вопрос, можно ли использовать Септрон лайн для получения воды для инъекций – да, можно, запретить никто не в силах. А вот целесообразно ли это делать – здесь пусть каждый сам решает для себя. Рассмотрим некоторые аргументы против такого решения.

Довод в пользу использования мембранных методов по сравнению с дистилляцией очевидный – меньшие капитальные и эксплуатационные затраты. Всегда ли и намного ли они меньше? Если, например, на участке не требуется вода очищенная, то может быть будет дешевле иметь только одну систему ВДИ, пусть и с использованием более производительного дистиллятора? Надо считать, причем каждый раз считать конкретно. Впрочем, если речь идет о подготовке флаконов для сухой рассыпки инъекционных препаратов, т.е. стадия приготовления раствора отсутствует, экономическая выгода применения установки Септрон лайн очевидна.

Статья пишется в 2009 году. Что будет завтра с нормативными требованиями, можно только гадать, а оборудование водоподготовки эксплуатируется по 10-20 лет. Имея дистиллятор, вы, что называется, прикрыты на все случаи жизни.

Некоторые компании, в том числе всемирно известные, в принципе не признают понятие «вода высокоочищенная» и в своих внутрен-

них нормативах требуют для мытья оборудования и контейнеров в производстве парентеральных препаратов использовать только воду для инъекций, полученную методом дистилляции. Что можно сказать?... Безусловно, с точки зрения качества, так лучше и надежнее. Если вы согласны, а также если у вас производство инфузионных препаратов – особо внимательно читайте следующую главу...

ПРОИЗВОДСТВО ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ЧИСТОГО ПАРА. СИСТЕМА КОМБИТРОН

Как известно, в производстве парентеральных препаратов невозможно обойтись без чистого пара, который требуется для стерилизации оборудования и материалов. Чистый пар – это пар, при конденсации которого образуется вода для инъекций. Не секрет, что чистый пар можно отбирать с первой колонны дистиллятора, но только незначительное количество. Поэтому обычно вместе с дистиллятором заказывается и генератор чистого пара, который выглядит как первая колонна дистиллятора. С недавнего времени CHRIST, наряду с дистилляторами серии Мультитрон (Multitron) и генераторами чистого пара серии Вапотрон (Vapotron) начал предлагать установки Комбитрон (Kombitron). Что это? Это тот же дистиллятор, но первая колонна делается увеличенного размера, за счет чего одновременно (!) произ-



Рис. 9. Дистиллятор для производства воды для инъекций CHRIST Multitron 200 3E. Две единицы эксплуатируются на Витебской биофабрике

водится достаточное количество воды для инъекций и чистого пара. Такое решение позволяет экономить не только площади, но и на 15-30% уменьшить капитальные затраты. И именно за счет ценовой привлекательности установки Комбитрон сразу начали пользоваться большой популярностью.

Но давайте не забывать, что цена – это не единственный фактор. Качество и долговечность – вот основные критерии при выборе выпарных установок. Данное оборудование при эксплуатации испытывает серьезные тепловые перегрузки. Если конструкцией не продумана термокомпенсация, то возникает напряжение в металле, что через определенное время (как правило от 6 до 36 месяцев) приводит к трещинам. Даже если эти трещины не вызывают разгерметизации, они могут служить местом образования биопленок. В любом случае, такие аппараты быстро снимаются с эксплуатации, в то время как качественные изделия служат по 20 лет и более.

Еще одним важнейшим моментом является происхождение металла. В дешевых моделях используется переплавленная сталь с повышенным содержанием дельтаферрита, что в скором времени вызывает коррозию, описанную как «Rouge effect». Это явление наверняка известно читателям, многим не понаслышке.

Есть еще и другие важные критерии, такие как принцип сепарации капель, организация материальных потоков, уровень используемых комплектующих, и, конечно, удельное потребление энергоносителей.

Фирма CHRIST использует в своих установках запатентованную технологию «плавающего теплообменника», имеющую ряд существенных преимуществ по сравнению с наиболее часто применяемой технологией «тонкопленочного испарения». Применяется только высококачественная нержавеющая сталь, произведенная в Германии и Швеции. Используется двухступенчатая лабиринтовая система сепарации, выполненная из полированной нержавеющей стали. Для снижения потребления пара, электроэнергии и охлаждающей воды устанавливаются дополнительные теплообменники. Все комплектующие известных европейских производи-



Рис. 10. Элемент системы сепарации CHRIST

телей. Сборка и испытания производятся в Швейцарии и Германии. И наконец, на все выпарные установки фирмы CHRIST имеется разрешение Ростехнадзора на эксплуатацию и предоставляются паспорта сосудов, работающих под давлением в соответствии с российскими нормативами.

ХРАНЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Учитывая современный уровень развития технологии и доступность стандартных установок, вопрос получения воды, соответствующей фармакопейным стандартам, является вполне решаемым. Тем более, что требования к чистоте воды для фармацевтического использования не такие жесткие, как скажем, в микроэлектронике.

Как показала практика, гораздо сложнее удержать качество воды в системе распределения и подать на точки потребления воду, которая гарантированно будет соответствовать требованиям фармакопейных статей, а также иметь нужную температуру. Опыт инспекции и валидации показывает, что основные претензии предъявляются именно к системам распределения.

В первую очередь, выше изложенное касается воды для инъекций. Она хранится при высоких температурах, а потребляется при низких, вследствие чего ее распределение представляет собой сложную гидро- и термодинамическую систему, в которой, согласно принципам GMP, необходимо обеспечить выдерживание всех критических параметров процесса.

Итак, что главное мы хотели бы выделить в вопросе хранения и распределения воды...

МАТЕРИАЛЫ СИСТЕМ ХРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Несмотря на кажущуюся привлекательность пластиковых трубопроводов, в фармацевтической промышленности предпочтение отдается трубопроводам из нержавеющей стали марки AISI 316L, в том числе для систем распределения воды очищенной. При этом хорошие результаты валидации имеют для всех систем распределения воды фармацевтического использования при механической обработке поверхности трубопроводов не хуже Ra 0,8 мкм, об этом говорилось на последних заседаниях ISPE.



Рис. 11. ООО ОРБИТАЛ ведет монтаж систем распределения из нержавеющей стали с помощью автоматической орбитальной сварки

Тем не менее, многие компании для инъекционной воды предпочитают использовать электрополированные трубы с требованиями по шероховатости не хуже Ra 0,6 мкм или даже 0,4 мкм. Конечно, «красиво жить не запретишь», но мы бы обращали больше внимания на происхождение трубы, чтобы избежать нежелательных последствий, описанных в разделе, посвященном дистиллятам.

Возвращаясь к пластику, следует добавить, что если вы все же предпочтете пластик, то качественный, валидируемый трубопровод для системы распределения воды для фармацевтического использования можно выполнить только из ПВХДФ (поливинилиденфторида - PVDF). Имеется отрицательный опыт эксплуатации таких трубопроводов из ПВХ и полипропилена. Обращаем ваше внимание на то, что хотя и ПВХДФ выдерживает высокие температуры, для горячих систем распределения он не применяется, по крайней мере, нам о таком опыте в Европе не известно.

ХОЛОДНЫЕ СИСТЕМЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Как известно, высокая температура является наиболее эффективным дезинфицирующим средством, что признано GMP. Но системы воды очищенной эксплуатируются при комнатной температуре, поэтому следует применять дополнительные меры санитарной безопасности.



Рис. 12. УФ-стерилизатор BEWADES 390 P, ЗАО «ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС»

Фирма BWT разработала УФ-стерилизаторы серии BEWADES P. Они характеризуются дозой облучения 1200 - 2000 мДж/см², что намного выше, чем у стандартных ламп, которые применяются для питьевой воды. Такая доза облучения в совокупности с конструкцией санитарного типа, позволяет эффективно использовать данные лампы для поддержания микробиологической чистоты не только в системах распределения воды очищенной, но и в системах распределения воды высокоочищенной, где, как мы помним, требования к содержанию микроорганизмов в 1000 раз строже. Следует упомянуть, что УФ-стерилизаторы BEWADES P наиболее эффективны при температурах 20 - 25°C, поэтому, такие системы следует обязательно термостатировать.

Очень эффективным является применение электролитических генераторов озона для поддержания санитарной безопасности в холодных системах распределения, но это тема отдельной статьи.

СИСТЕМЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ С ПЕРЕМЕННЫМ ТЕМПЕРАТУРНЫМ РЕЖИМОМ

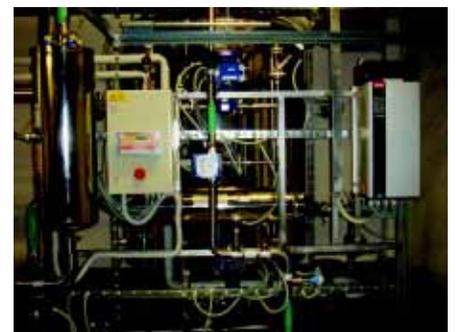


Рис. 13. Система распределения воды очищенной с периодической температурной санацией. ООО Сердикс, Московская обл.

Конечно, качественный УФ-стерилизатор - это большое дело. Но мы стремимся к максимальной безопасности, поэтому всегда рекомендуем предусматривать возможность периодической пастеризации систем хранения и распределения воды очищенной, и тем более высокоочищенной. Так, в случае, если по каким-то причинам все-таки уровень действия по микроорганизмам был превышен, без вмешательства в систему проводится прогрев до 85°C, и после охлаждения система готова к работе. Выгода по сравнению с хими-

ческой мойкой очевидна – не нужно закупать и готовить химреагенты, а после процесса обеспечивать их удаление из системы, что трудно, особенно, если система объемная. При всем при этом тепловая санация всегда предпочтительна, согласно принципам GMP.

Большое количество воды в фармацевтической промышленности идет на ополаскивание ампул и флаконов. Как мы уже, оговаривали, здесь может применяться вода для инъекций или вода высокоочищенная. Рассмотрим случай с водой высокоочищенной. Допустим, такая вода находится в системе распределения при температуре 20-25°C. Известно, что для эффективной мойки и ополаскивания температура воды должна быть 40-60°C. Как вариант, на выходе из системы можно установить теплообменник для нагрева.

А что, если практически вся высокоочищенная вода идет на мойку? Как сделать дешевле? Можем ли мы поддерживать в системе распределения температуру 40-60°C? До недавнего времени мы отвечали однозначно – нет, так как при такой температуре могут развиваться микроорганизмы. Однако в линейке УФ-стерилизаторов BEWADES появились модели HW, которые эффективны в диапазоне температур от 5 до 65°C. Это дает нам возможность при определенных условиях поддерживать во всей системе необходимую температуру. Например, во время работы моечных машин поддерживать 40°C при использовании УФ-стерилизатора BEWADES P, но ежедневно проводить пастеризацию.

Еще более дешевый вариант при условии, что работа идет непрерывно не более, чем в 2 смены – вообще без УФ-стерилизатора – поддерживать во время мойки температуру 60°C (такая температура не совместима с жизнью и размножением большинства известных микроорганизмов), а в ночное время, когда разбора нет, поддерживать 85°C. При этом, согласно требованиям ФС 42 2620-97, во время мойки вода будет считаться использованной свежеприготовленной, а в ночное время будет храниться при высоких температурах.

И опять же, несмотря на имеющийся положительный опыт применения вышеупомянутых решений, когда речь идет о воде для инъекций (пусть даже и для мойки контейнеров), намного безопас-

нее использовать дистилляцию и систему распределения, которая работает в режиме постоянной стерильности – 80-85°C.

ГОРЯЧИЕ СИСТЕМЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Такие системы применяются для воды для инъекций. Для охлаждения воды на холодных точках потребления чаще всего наиболее эффективно использовать вторичные кольца. Таким образом, удается избежать стерилизации теплообменников на выходе из системы до и после потребления воды для инъекций. Всегда следует помнить, что вторичное кольцо – это гидродинамически сложная система, особенно когда таких вторичных колец в системе несколько. Для успешной валидации, мы оснащаем вторичные кольца приборами контроля скорости и температуры, а также арматурой с автоматическим управлением и позиционированием.

Несколько слов о температуре горячих систем. Конечно, чем выше температура, тем безопаснее. Из опыта мы знаем, что многие компании поддерживают в системах распределения воды для инъекций температуру 90-95°C, и даже 98°C. Но такая температура вызывает повышенный износ трубопроводов и насосов, а также способствует появлению коррозии (Rouge Effect). В последних изданиях GMP, в том числе и в отечественных, называется цифра 70°C. Точно можно сказать, что при условии грамотно выполненного проекта и качественно проведенного монтажа температуры 80-85°C вполне достаточно для обеспечения санитарной безопасности.

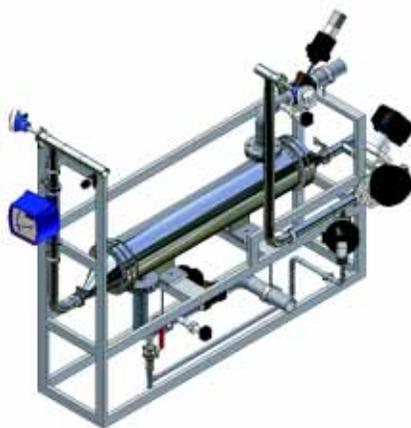


Рис. 14. Автоматическое вторичное кольцо для охлаждения воды для инъекций. ОАО Синтез, Курган.

МОНИТОРИНГ И УПРАВЛЕНИЕ

Концерн BWT имеет громадный оборот по системам водоподготовки в Европе, занимая 30% рынка. Естественно, мы имеем большие скидки у поставщиков, что позволяет нам безболезненно использовать в своих системах материалы и комплектующие известных европейских производителей, в то время, как конкуренты, в погоне за снижением издержек, все чаще сотрудничают с поставщиками из развивающихся стран, вследствие чего возникают проблемы с качеством сборки и сервисным обслуживанием.

Многие наверняка сталкивались с ситуацией, когда из-за бюджетных ограничений из проекта систем водоподготовки приходилось, что называется «выбрасывать» элементы, которые, на первый взгляд, казались необязательными: частотные регуляторы для насосов, приборы контроля электропроводности, скорости, регистраторы, автоматические приводы разборных клапанов, подогрев фильтров дыхания, тепловую санацию и пр. И думаю, что многие согласятся, что проблемы при валидации и эксплуатации заставляют задуматься о целесообразности такой экономии.

Используя возможности нашей компании, мы предоставляем кли-

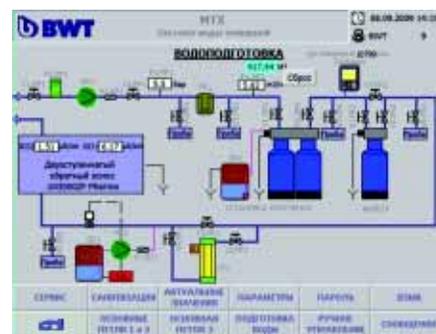


Рис. 15. Автоматическая система управления и регистрации ЗАО МТ МТХ, Зеленоград. Система приготовления, распределения и хранения ВО и ВДИ, 3 распределительных контура

ентам полноценную, удобную и надежную систему мониторинга и управления по приемлемой цене.

Все наши системы поставляются с центральным щитом управления, где собирается информация со всех установок, происходит активация различных режимов, осуществляется мониторинг и регистрация. Система управления базируется на контроллере Siemens Simatic. Все щиты управления оснащены интерактивной панелью, где в графической программе выполнена визуализация процесса. Перелистывая вкладки, здесь можно ознакомиться с текущими значениями всех параметров процесса, а также осуществлять управление. Причем управление осуществляется строго в соответствии с полномочиями пользователя. Имеется несколько уровней доступа, каждый из которых защищен паролем. Щит управления укомплектован электронным самописцем, регистрирующим до 40 измеренных и вычисленных параметров! Другими словами, мы регистрируем все! Все данные можно копировать в удобном формате, просматривать и хранить на персональном компьютере. По просьбе валидаторов, мы также непрерывно регистрируем и выводим на панель значение скорости потока и даже число Рейнольдса.

В качестве стандарта мы комплектуем свои системы частотным регулятором для распределительного насоса, аналоговым контролем уровня, многократной защитой насоса от сухого хода, приборами контроля скорости воды, давления и температуры. В состав систем входит модулирующая аппаратура для охлаждающей воды и греющего пара. Учитывая нестабильное качество пара на наших предприятиях, мы доукомплектовываем узел ввода пара сетчатым фильтром, редуктором и конденсатоотводчиком.

К сожалению, на сегодняшний день, все еще дорогостоящими остаются качественные приборы для он-лайн контроля общего органического углерода (ТОС). Поэтому мы пока предлагаем их в качестве опции, но всегда предусматриваем в системе дополнительный клапан, для последующей установки датчика контроля ТОС без врезки. В этом году на одном из предприятий мы установили прибор контроля ТОС с двумя датчиками для двух систем распределения. Это тоже существенная экономия.



Рис. 16. Прибор контроля общего органического углерода **CHRIST**

СКОРОСТЬ ВОДЫ В СИСТЕМЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. СКОЛЬКО?

Наиболее часто называется цифра 1,5 м/с. При этом делается оговорка, что во время максимального разбора скорость может падать до 0,8 м/с. В литературе также можно встретить цифры 1,3 м/с, и даже 1 м/с. Все эти утверждения аргументируются результатами валидации. Но давайте разберемся, для чего нормируется скорость? Чтобы у стенок трубопровода не было снижения скорости воды, при котором микроорганизмы могли бы задерживаться и образовывать биопленки. То есть мы добиваемся того, чтобы режим течения был турбулентным. Критерий, определяющий режим течения – это критерий Рейнольдса, и может быть было бы правильнее стремиться к определенному значению критерия Рейнольдса, а не скорости? Критерий Рейнольдса зависит не только от скорости, но и от температуры воды и от диаметра трубопровода, поэтому на больших диаметрах (50–65мм) при температуре циркуляции 80–85°C, скорости, например, 1,3 м/с вполне хватило бы для обеспечения турбулентного режима течения. Если использовать такую аргументацию, можно некоторым образом сэкономить на потреблении электроэнергии. Но как мы уже отметили, в фармацевтике пользователи стремятся к безопасности, и бесспорно, чем выше скорость, тем меньше риск образования биопленки. Но здесь тоже важно не переусердствовать и помнить, что скорости более 3 м/с вызывают повышенный износ трубопроводов и арматуры. К слову ска-

зать, мы всегда оснащаем насосы частотным регулятором, и уже пользователь сам может решать, какой скоростной режим для него наиболее уместный.

ПРОБООТБОРНИКИ

Пробоотборники в системах распределения устанавливаются во всех местах, где могут меняться параметры воды: перед возвратом воды в емкость, после насоса, до и после теплообменников. Есть также требование о необходимости отбора проб в каждой точке разбора. Мы несколько раз сталкивались со случаями, когда люди понимали это буквально и требовали устанавливать пробоотборники по петле возле каждого разборного клапана. Опять же предлагаем подумать. Для чего необходимо контролировать воду в точках потребления? Для того, чтобы убедиться, что нет контаминации на мембране разборного клапана. Какую информацию о мембране разборного клапана мы получим, отобрав пробу вблизи него в петле? Никакой. Все что мы получим, имея такой клапан – лишнюю застойную зону. Отбирать пробу надо после разборного клапана на выходе из петли, причем, согласно требованию USP, именно в таких условиях, в каких происходит потребление воды в данной точке. Например, если производится ополаскивание шлангом, который стоит на разборном клапане, то пробу надо отбирать именно из этого шланга.



Рис. 17. Разборный клапан с нулевой застойной зоной. **Московский эндокринный завод.**

ПОСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ И МОНТАЖ

Установки для производства воды очищенной серий Осмотрон и Септрон Лайн, установки для производства воды для инъекций и чистого пара Мультиитрон, Вапотрон, Комбитрон можно заказать в ООО БВТ. Все оборудование производства BWT CHRIST, Швейцария. Комплексные реше-

ния «под ключ» для систем приготовления, хранения, и распределения воды для фармацевтического использования предлагает ООО ОРБИТАЛ. Наши специалисты выполняют проект, подберут оборудование для предварительной подготовки воды, проведут оптимизацию технического решения, выполнят монтаж и пуско-наладочные работы, подготовят качественную исполнительную и валидационную документацию. Мы не являемся торговым представительством, в Москве мы имеем полноценную компанию, насчитывающую 40 человек. Все виды работ мы проводим самостоятельно, без привлечения субподрядных организаций.

СЕРВИС

За время работы на российском рынке мы убедились, что на наших фармацевтических предприятиях работают высококвалифицированные специалисты. Однако, в силу бюджетных ограничений, не многие компании могут содержать выделенного работника, отвечающего за

эксплуатацию оборудования водоподготовки. Хотя современные системы водоподготовки работают в автоматическом режиме и не требуют постоянного участия оператора, периодически требуется проведение профилактических работ, замена картриджей и загрузок, ревизия узлов и агрегатов, калибровка датчиков. Руки до этого часто не доходят, иногда не хватает специального оборудования и инструментов. В результате ухудшается качество воды, выходит из строя оборудование. Осознав эту проблему, мы организовали сервисную службу и предлагаем нашим клиентам, как сейчас принято говорить, «аутсорсинг» - сервисные договоры, предусматривающие регулярные выезды наших специалистов для проведения регламентных работ и консультаций. Это удобно. Во-первых, потому, что заказчику не нужно ломать голову, где купить расходные материалы и запчасти для импортного оборудования и тратить время на освоение методологии технического обслуживания

ния. Во-вторых - это экономит средства! Оплачивать сервисный договор в итоге дешевле, чем увеличивать издержки по содержанию штата.

В любом случае, наши специалисты всегда окажут необходимые консультации, что особенно важно в первый год эксплуатации, когда идет знакомство персонала с высокотехнологичным оборудованием. И уж конечно, сервисный договор не является альтернативой гарантийному обслуживанию. Гарантия действует в любом случае.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В данной статье мы постарались рассмотреть самые интересные вопросы в том объеме, насколько это позволяет формат журнала. Информационно-консультационный центр ЗАО «СКИФ» проводит семинары посвященные всем аспектам водоподготовки фармацевтических производств. Семинар рассчитан на 16 часов.

ЛУЧШЕЕ ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Riebesam
professional

CHRIST
Clean Water Technology Group

BWT
BEST WATER TECHNOLOGY

CHAIST

ORBITAL



Водоподготовка для фармацевтических производств, системы хранения и распределения «под ключ»

Лиофилизаторы MARTIN CHRIST, автоматические загрузочные устройства

Оборудование для мойки и дезинфекции RIEBESAM (GILOWY)

Станции для приготовления растворов

Системы сжатого воздуха и технологических газов «под ключ»

Профессиональная разработка индивидуальных технологических схем, производство и поставка оборудования, монтаж, сварочные работы, пусконаладочные работы, сервисное обслуживание.

www.orbital1.ru

ООО ОРБИТАЛ
129301, г.Москва, ул. Касаткина, д.3А
Телефон/факс (495) 682-86-67, 682-99-76
info@orbital1.ru