ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
КОЛЛЕГИЯ

Р Е К О М Е Н Д А Ц И Я

«13» декабря 2017 г. **№ 31** г. Москва

О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в части устранения различий в требованиях, предъявляемых к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств,

р е к о м е н д у е т государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при производстве лекарственных средств для медицинского применения руководствоваться Требованиями к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств, согласно приложению.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии Т. Саркисян

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 13 декабря 2017 г. № 31

ТРЕБОВАНИЯ
к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящие Требования разработаны с целью гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) в сфере обращения лекарственных средств с правом Европейского союза в этой сфере с учетом требований Всемирной организации здравоохранения.

2. Настоящие Требования применяются предприятиями фармацевтической промышленности при:

а) использовании воды различных категорий при производстве фармацевтических субстанций, а также лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов (далее – лекарственный препарат);

б) применении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила), при проектировании (разработке, монтаже) и эксплуатации систем получения, хранения и распределения воды для фармацевтического применения в виде нерасфасованной продукции.

3. Объектом регулирования настоящих Требований является вода для фармацевтического применения.

4. Вода является одним из основных продуктов, используемых в фармацевтической промышленности, и может присутствовать в качестве вспомогательного вещества или использоваться для подготовки лекарственных препаратов к применению, в процессе синтеза, в ходе производства готовой продукции или в качестве очищающего средства для очистки (мойки) емкостей, оборудования, первичных упаковочных материалов и т. п. В зависимости от различного фармацевтического применения требуется вода различных категорий.

II. Требования к воде питьевой

5. Требования к воде питьевой не приведены в Фармакопее Евразийского экономического союза, утверждаемой Евразийской экономической комиссией (далее – Фармакопея Союза). Вода питьевая должна соответствовать требованиям утверждаемых уполномоченными органами государств-членов нормативных документов в части, касающейся показателей ее качества. Вода питьевая может использоваться в процессах химического синтеза и на ранних стадиях очистки оборудования фармацевтических производств, если отсутствуют особые технические требования или требования в отношении применения воды более высоких категорий качества. Для получения воды фармакопейного качества допускается использование воды питьевой.

6. Вода питьевая используется неизмененной, за исключением случаев ограниченной обработки воды, полученной из природного резервуарного источника (например, из скважины, водоема, реки, озера

и моря). Состояние такого источника предусматривает проведение обработки, необходимой для обеспечения безопасности воды при ее потреблении людьми (питье). Обычная обработка воды включает в себя обессоливание, умягчение, удаление специфических ионов, частичную очистку и антимикробную обработку.

7. Вода питьевая, получаемая из общественных источников водоснабжения, как правило, представляет собой комбинацию из более чем одного природного источника. Такая вода может поставляться из внешнего источника (например, городского) или ее необходимое качество может быть достигнуто соответствующей обработкой на месте. Вода питьевая должна подаваться при непрерывном положительном давлении в системе трубопроводов, не имеющих дефектов, которые могут привести к загрязнению фармацевтического продукта.

8. Организации общественного водоснабжения проводят испытания и гарантируют, что поставляемая вода имеет качество воды питьевой. Такие испытания, как правило, проводятся в отношении воды, получаемой из источника этой организации общественного водоснабжения.

9. Производитель лекарственных средств несет ответственность за обеспечение соответствия источника воды, снабжающего систему производства воды очищенной, требованиям, предъявляемым к качеству воды питьевой.

В случае если для достижения качества воды питьевой и, соответственно, воды очищенной вначале используется система обработки воды, такой участок обработки воды идентифицируется и проверяется в соответствии с законодательством государств-членов.

10. В случае если вода питьевая используется на определенных стадиях фармацевтического производства или является источником для производства воды для фармацевтического применения более высокого качества, то периодически проводятся испытания источника водопотребления для подтверждения отделом обеспечения качества производителя лекарственных средств соответствия качества воды питьевой установленным требованиям.

III. Категории воды для фармацевтического применения

11. Вода для фармацевтического применения должна соответствовать требованиям, предусмотренным Фармакопеей Союза, а также фармакопеями государств-членов. Фармакопея Союза содержит требования к воде следующих категорий:

а) вода очищенная;

б) вода высокоочищенная;

в) вода для инъекций.

1. Вода очищенная

12. Вода очищенная в виде нерасфасованной продукции используется для производства лекарственных препаратов, при котором к воде не предъявляются требования в отношении стерильности и (или) апирогенности.

13. Вода очищенная в виде нерасфасованной продукции производится из воды, имеющей как минимум качество воды питьевой, установленное уполномоченным органом государства-члена, и должна соответствовать фармакопейным требованиям по химической и микробиологической чистоте с соответствующими уровнями тревоги и действия. Такая вода должна быть защищена от повторной

контаминации, размножения и распространения микроорганизмов. Области ее применения определяются на основании оценки рисков исходя из сведений о системе получения воды. Уровни тревоги для системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения определяются на основе изучения этой системы производителем фармацевтической продукции.

14. Вода очищенная в виде нерасфасованной продукции производится методами ионного обмена, обратного осмоса, ультрафильтрации и (или) электродеионизации, а также дистилляции из воды, которая соответствует требованиям к качеству воды питьевой, установленным законодательством государств-членов.

2. Вода высокоочищенная

15. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции предназначена для производства лекарственных препаратов с применением воды более высокого качества, чем вода очищенная, за исключением случаев, когда требуется использование только воды для инъекций.

16. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции производится из воды, имеющей как минимум качество воды питьевой, установленное уполномоченным органом государства-члена. Такая вода должна соответствовать требованиям, предъявляемым к качеству воды для инъекций (включая предельный уровень содержания бактериальных эндотоксинов), но используемый процесс приготовления воды высокоочищенной может отличаться. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции также должна быть защищена от повторной контаминации, размножения и распространения микроорганизмов. К воде высокоочищенной в виде нерасфасованной

продукции и воде для инъекций в виде нерасфасованной продукции предъявляются одинаковые микробиологические фармакопейные требования.

17. Современные методы производства воды высокоочищенной включают в себя двухступенчатый обратный осмос наравне с другими подходящими методами (например, ультрафильтрацией и деионизацией).

3. Вода для инъекций

18. Вода для инъекций используется в качестве растворителя при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения (как вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции либо как вода для инъекций стерильная, используемая для растворения или разведения фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов для парентерального введения перед применением). Вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции не является стерильной водой и конечной лекарственной формой, представляет собой промежуточный нерасфасованный продукт и пригодна для применения в качестве ингредиента в составе лекарственных препаратов. Такая вода является водой для фармацевтического применения наиболее высокого качества.

19. Метод дистилляции подвергается валидации как отдельная операция. Вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции производится из воды, соответствующей по качеству воде питьевой, или из воды, очищенной путем дистилляции с применением оборудования, детали которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварцевого стекла или подходящего металла. Такое оборудование должно включать в себя эффективное устройство

для улавливания капель. Допускается также использовать метод двухступенчатого обратного осмоса. Обязательным является надлежащее техническое обслуживание оборудования.

20. Контроль чистоты воды для инъекций направлен на обеспечение стабильного микробиологического качества воды в части, касающейся удаления бактерий и бактериальных эндотоксинов. При получении и хранении воды для инъекций производителю фармацевтической продукции необходимо обеспечить контроль и мониторинг общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Вода для инъекций должна выдерживать испытания, проводимые в отношении воды очищенной, а также соответствовать дополнительным требованиям, предъявляемым к содержанию бактериальных эндотоксинов (менее 0,25 МЕ/мл), удельной электропроводимости и содержанию общего органического углерода.

4. Другие категории воды

21. В случае если для специфического процесса требуется вода специальной категории качества, отличной от предусмотренных Фармакопеей Союза, а также фармакопеями государств-членов, в отношении этой воды должна быть разработана спецификация в соответствии с системой обеспечения качества производителя. Такая вода должна соответствовать как минимум фармакопейным требованиям, предъявляемым к категории воды для фармацевтического применения, необходимой для применяемой дозированной формы лекарственного препарата или конкретной стадии технологического процесса.

IV. Применение воды различных категорий для производства лекарственных препаратов

22. Валидация и квалификация систем получения, хранения и распределения воды для производства лекарственных препаратов представляют собой фундаментальную часть Правил и составляют неотъемлемую часть инспектирования на соответствие требованиям Правил. Категории воды, используемой на различных стадиях производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть описаны в фармацевтической части регистрационного досье в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

23. При использовании воды определенной категории необходимо учитывать характеристики и предполагаемое применение промежуточного или готового продукта и стадию производственного процесса.

1. Вода, присутствующая в качестве вспомогательного вещества в конечной рецептуре

24. Минимально приемлемое качество воды для производства стерильных лекарственных препаратов приведено в таблице 1. Вода для инъекций требуется для приготовления препаратов, предназначенных для парентерального введения, включая растворы для гемофильтрации и гемодиализной фильтрации, а также для перитонеального диализа.

Таблица 1

Минимально приемлемое качество воды
для производства стерильных лекарственных препаратов

Стерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Парентеральные	вода для инъекций
Растворы для гемофильтрации и растворы для гемодиализной фильтрации	вода для инъекций
Растворы для перитонеального диализа	вода для инъекций
Растворы для орошения (ирригации)	вода для инъекций
Офтальмологические	вода для инъекций (вода очищенная)
Назальные (ушные) препараты	вода очищенная
Препараты для наружного применения	вода очищенная

25. В фармацевтической промышленности вода для инъекций часто используется для производства офтальмологических, стерильных назальных или ушных препаратов и препаратов для наружного применения. При больших объемах промышленного потребления возможно использование воды высокоочищенной.

26. Минимально приемлемое качество воды для производства нестерильных лекарственных препаратов приведено в таблице 2. За исключением некоторых ингаляционных препаратов, используемых с небулайзерами, допустимой категорией воды для всех нестерильных лекарственных препаратов является вода очищенная.

Таблица 2

Минимально приемлемое качество воды
для производства нестерильных лекарственных препаратов

Нестерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Препараты для приема внутрь	вода очищенная
Растворы для ингаляции	вода очищенная*
Препараты для наружного применения	вода очищенная**
Назальные (ушные) препараты	вода очищенная
Ректальные (вагинальные) препараты	вода очищенная

[*] К лекарственным препаратам, используемым для лечения некоторых заболеваний (например, кистозного фиброза), а также к жидким лекарственным препаратам в однодозовых и многодозовых контейнерах, которые вводятся посредством ингаляции, предъявляются требования стерильности и апирогенности. В таких случаях необходимо использовать воду для инъекций или воду высокоочищенную.

[**] Для некоторых препаратов (например, ветеринарных лекарственных препаратов для промывания сосков) может быть приемлемым использование воды питьевой в тех случаях, когда это обосновано и разрешено с учетом изменчивости ее химического состава и микробиологического качества.

2. Вода, используемая в процессе производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, исключая воду, присутствующую в качестве вспомогательного вещества в конечной рецептуре

27. Приемлемая категория воды в значительной степени зависит от стадии, на которой она используется в процессе производства, последующих технологических операций, а также от природы готовой продукции. Сведения о приемлемом качестве воды для производства фармацевтических субстанций, а также для стерильных и нестерильных лекарственных препаратов обобщены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Минимально приемлемое качество воды, используемой для производства фармацевтических субстанций

Тип производства	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Синтез всех промежуточных продуктов для фармацевтической субстанции до заключительных стадий выделения и очистки	отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	вода питьевая[*]
Среды для ферментации	отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	вода питьевая[*]

Тип производства	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Экстракция из растений	отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	вода питьевая**
Заключительное выделение и очистка	отсутствует требование относительно стерильности или апирогенности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	вода питьевая*
Заключительное выделение и очистка	фармацевтическая субстанция не является стерильной, но предназначена для использования в составе стерильного препарата для непарентерального введения	вода очищенная
Заключительное выделение и очистка	фармацевтическая субстанция является стерильной, но не предназначена для парентерального введения	вода очищенная
Заключительное выделение и очистка	фармацевтическая субстанция не является стерильной, но предназначена для использования в составе стерильного препарата для парентерального введения	вода очищенная с предельным содержанием эндотоксинов 0,25 МЕ/мл, контроль специфических микроорганизмов
Заключительное выделение и очистка	фармацевтическая субстанция является стерильной и апирогенной	вода для инъекций

* Следует использовать воду очищенную, если предъявляются технические требования в отношении большей химической чистоты.

** Заявитель должен доказать, что возможные изменения в качестве воды (в частности в отношении минерального состава) не будут влиять на состав экстракта.

Таблица 4

Минимально приемлемое качество воды, используемой для производства лекарственных препаратов, но отсутствующей в конечном составе лекарственного препарата

Стадия производства	Минимально приемлемое качество воды
Гранулирование	вода очищенная
Нанесение покрытий на таблетки	вода очищенная
До нестерильной лиофилизации	вода очищенная
До стерильной лиофилизации	вода для инъекций

3. Вода, используемая для очистки (мойки) оборудования, первичной упаковки и укупорочных элементов

28. При заключительной очистке (мойке) оборудования и первичной упаковки (контейнеров, укупорочных элементов) следует, как правило, использовать воду такого же качества, как используемая на заключительной стадии производства фармацевтической субстанции или применяемая в составе лекарственного препарата в качестве вспомогательного вещества. Минимально приемлемое качество воды, используемой для очистки (мойки), приведено в таблице 5.

Таблица 5

Минимально приемлемое качество воды, используемой для очистки (мойки)

Тип продукции	Очистка (мойка) оборудования, первичной упаковки (контейнеров, укупорочных элементов)	Минимально приемлемое качество воды
Промежуточные продукты и фармацевтические субстанции	первоначальная мойка	вода питьевая
Фармацевтические субстанции	заключительная мойка	вода такого же качества, как используемая при производстве фармацевтических субстанций
Нестерильные лекарственные препараты	первоначальная мойка, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов (при необходимости)	вода питьевая
Нестерильные лекарственные препараты	заключительная мойка, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов (при необходимости)	вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата, или вода более высокого качества, чем вода очищенная
Стерильные препараты	первоначальная мойка*, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов (при необходимости)	вода очищенная

Тип продукции	Очистка (мойка) оборудования, первичной упаковки (контейнеров, укупорочных элементов)	Минимально приемлемое качество воды
Стерильные препараты, не предназначенные для парентерального введения	заключительная мойка**, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов (при необходимости)	вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата, или вода более высокого качества, чем вода очищенная
Стерильные препараты, предназначенные для парентерального введения	заключительная мойка**, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов (при необходимости)	вода для инъекций***

---

* Для некоторых контейнеров (например, полимерных контейнеров для глазных капель) не требуется первоначальная мойка, что в действительности может привести к обратным результатам, поскольку вследствие мойки может увеличиться количество механических включений. В некоторых случаях (например, в процессах выдувание – дозирование – герметизация) проведение мойки не допускается.

** Если оборудование после мойки сушат 70-процентным спиртом, спирт следует разводить водой того же качества, что и вода, используемая для заключительной промывки.

*** Если применяют последующую стадию депирогенизации, допускается использование воды высокоочищенной при условии соответствующего обоснования и наличия данных о валидации.

V. Особенности формирования требований к использованию воды

29. Вода широко используется в качестве сырья или исходного вещества для получения, переработки и создания рецептур лекарственных препаратов. Она имеет уникальные химические свойства, обусловленные ее полярностью и водородными связями. Это обеспечивает способность воды растворять, сорбировать или суспендировать множество различных соединений. Такие соединения включают в себя загрязнители (контаминанты), которые могут представлять опасность сами по себе или могут взаимодействовать с используемыми в производстве лекарственного препарата веществами, обусловливая риски для здоровья.

30. Основной проблемой является контроль качества воды в процессе получения, хранения и распределения, включая контроль микробиологического и химического качества. В отличие от других ингредиентов продукта или процесса, если вода поступает из системы распределения, фармацевтический производитель вправе не использовать ее как объект для испытания перед применением. При этом обязательным является обеспечение качества воды, соответствующего предполагаемому применению. Кроме того, для микробиологических испытаний требуются периоды культивирования, и, следовательно, результаты могут быть получены после применения воды.

31. Контроль микробиологического качества воды для фармацевтического применения осуществляется в первую очередь. Некоторые микроорганизмы могут размножаться в средствах, применяемых для обработки воды, и в системах хранения и распределения воды. Критическими для минимизации микробной контаминации являются надлежащее проектирование системы, периодическая санитарная обработка и принятие соответствующих мер для предотвращения микробного размножения и распространения.

32. В зависимости от способа применения лекарственных препаратов требуются различные категории качества воды.

33. Для обеспечения надежного получения воды соответствующего качества должны быть спроектированы, установлены, введены в эксплуатацию, испытаны и надлежащим образом эксплуатироваться системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения. Процесс получения, хранения и распределения воды необходимо валидировать для подтверждения того,

что он обеспечивает необходимую производительность и качество воды соответствует требованиям спецификации.

VI. Общие принципы проектирования и эксплуатации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

34. Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечивать среднюю и пиковую потребности в воде во время производства. В зависимости от планируемых будущих потребностей системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения должны проектироваться с учетом возможности увеличения производительности или модификации. Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения независимо от их размера и производительности должны иметь соответствующую рециркуляцию или оборачиваемость для обеспечения надлежащего химического и микробиологического контроля.

35. Ввод в эксплуатацию систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения после первичной валидации (квалификация монтажа (IQ), квалификация функционирования (OQ) и квалификация эксплуатации (PQ)), а также после любых плановых или внеплановых работ по обслуживанию или модификации должен быть утвержден отделом обеспечения качества (QA) с оформлением документации по контролю изменений.

36. В отношении источников воды питьевой для фармацевтического производства и в отношении воды очищенной должен регулярно проводиться мониторинг химической,

микробиологической контаминации и (при необходимости) контаминации эндотоксинами. Также должен подлежать мониторингу процесс эксплуатации систем очистки, хранения и распределения воды. Должны вестись записи результатов мониторинга, анализа тенденций и любых предпринятых действий.

37. Если химическая санитарная обработка является частью программы контроля биоконтаминации, после нее должна быть проведена валидация для подтверждения эффективности химической санитарной обработки и удаления вещества, используемого для химической санитарной обработки.

VII. Системы получения воды для фармацевтического применения

1. Общая характеристика

38. В фармакопейных статьях (монографиях) не установлены допустимые методы получения воды для фармацевтического применения, за исключением воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. При проектировании и эксплуатации систем получения воды для фармацевтического применения выбор метода получения или последовательности его стадий должны соответствовать назначению воды для фармацевтического применения, используемой в производственном процессе. При выборе метода получения воды для фармацевтического применения необходимо учитывать:

а) спецификацию качества воды для фармацевтического применения;

б) количество воды для фармацевтического применения, используемой фармацевтическим производителем;

в) качество доступной воды питьевой и его изменения со временем (сезонные изменения);

г) доступность вспомогательных средств (например, воды для работы системы, электричества, греющего пара, охлажденной воды, сжатого воздуха, канализации, вентиляции), необходимых для подключения системы получения воды для фармацевтического применения;

д) стратегию санитарной обработки;

е) доступность на рынке оборудования для получения воды для фармацевтического применения;

ж) надежность и безопасность эксплуатации оборудования для обработки воды для фармацевтического применения;

з) производительность и эффективность системы очистки воды для фармацевтического применения;

и) способность надлежащим образом эксплуатировать и обслуживать оборудование для очистки воды для фармацевтического применения;

к) продолжительность эксплуатационного использования систем получения воды для фармацевтического применения в часах и днях (днях и годах) и их планируемое время простоя;

л) общие расходы в течение жизненного цикла оборудования (капитальные и эксплуатационные, включая затраты на обслуживание).

39. Спецификации оборудования для получения воды для фармацевтического применения и систем хранения и распределения воды для фармацевтического применения должны учитывать:

а) расположение производственного помещения;

б) диапазон температур, в котором будут эксплуатироваться оборудование и системы;

в) риск контаминации оборудования, систем и продукции от материалов, контактирующих с водой;

г) неблагоприятное воздействие адсорбирующих материалов;

д) гигиеническое или санитарное исполнение оборудования и систем (при необходимости);

е) устойчивость к коррозии;

ж) предотвращение утечки воды;

з) устройство систем, предотвращающее процессы микробного размножения и распространения;

и) устойчивость к очищающим средствам и средствам санитарной обработки (термическим и (или) химическим);

к) стратегию санитарной обработки;

л) показатели нагрузки и производительности систем;

м) обеспечение систем необходимым измерительным оборудованием, точками контроля и отбора проб в целях проведения мониторинга необходимых критических показателей качества всей системы.

40. При проектировании, изготовлении и монтаже оборудования для получения воды для фармацевтического применения, систем хранения и распределения воды для фармацевтического применения необходимо учитывать:

а) возможность отбора проб;

б) пространство технологической зоны, пригодное для установки оборудования и систем;

в) конструкционные нагрузки на здания;

г) обеспечение необходимого доступа персонала к оборудованию и системам для их обслуживания;

д) возможность безопасной работы с химическими веществами при регенерации и санитарной обработке.

2. Получение воды питьевой

41. Воду питьевую получают из таких природных сырьевых источников воды, как скважины, реки или водоемы. Не существует предписанных методов обработки воды, используемой для получения воды питьевой из специфического природного сырьевого источника воды. Типичные процессы получения воды питьевой, используемые фармацевтическими производителями или организациями водоснабжения, включают в себя:

а) обессоливание;

б) фильтрование;

в) умягчение;

г) дезинфекцию или санитарную обработку (например, посредством введения в воду натрия гипохлорита (хлора));

д) удаление железа (обезжелезивание);

е) осаждение;

ж) уменьшение концентрации специфических неорганических и (или) органических веществ.

42. Качество воды питьевой должно подлежать мониторингу в целях оценки воздействия на сырьевой источник воды окружающей среды, сезонных изменений и изменений в снабжении, которые оказывают неблагоприятное воздействие на качество сырьевого источника воды. При любом изменении сырьевого источника воды, технологий обработки или устройства системы для получения воды для фармацевтического применения должно быть проведено дополнительное испытание качества воды питьевой. Для установления

изменений может использоваться анализ тенденций. В случае если качество воды питьевой изменяется значительно, но еще находится в пределах значений, заданных в спецификации, непосредственное применение этой воды в качестве воды для фармацевтического применения или воды для последующих стадий обработки технологического оборудования промышленного участка подлежит проверке, а результат проверки оформляется документально. Если воду питьевую получают с использованием локальной системы обработки природной воды, стадии обработки воды и устройство системы получения воды для фармацевтического применения, а также изменения в системе получения воды для фармацевтического применения или ее работе оформляются документально. Изменения должны вноситься в систему получения воды для фармацевтического применения или ее работу после завершения анализа тенденций и утверждения изменений отделом обеспечения качества фармацевтического производителя в соответствии с процедурами контроля изменений.

43. В случае если вода питьевая хранится и распределяется по технологическим участкам (производственным площадкам) фармацевтическими производителями, системы ее хранения и распределения должны обеспечивать установленное разделом III настоящих Требований качество такой воды перед ее использованием. После любого хранения необходимо проводить испытание качества воды в соответствии с определенным методом, если экспериментально не обосновано иное. Эксплуатируемая фармацевтическим производителем система хранения и распределения воды должна обеспечивать достаточный оборот воды для предотвращения застоя или рециркуляцию хранящейся в ней воды.

44. Система получения воды питьевой, как правило, рассматривается как «система непрямого воздействия» и не требует проведения контрольных испытаний. При транспортировке фармацевтическому производителю в цистерне воды питьевой нерасфасованной необходимо учитывать дополнительные риски, не связанные с водой питьевой, поставляемой по трубопроводу. По аналогии с подходом, используемым для другого сырья и материалов, необходимо проводить оценку поставщика и обеспечивать соответствие параметров системы обязательным требованиям, установленным в государстве-члене, к источникам воды, включая валидацию (подтверждение пригодности) средств доставки.

45. Оборудование и системы, используемые для получения воды питьевой, должны быть пригодны для удаления воды и санитарной обработки. Емкости для хранения воды питьевой должны надлежащим образом закрываться защищенными воздушными клапанами, должны обеспечивать осуществление визуального осмотра емкости снаружи и изнутри и должны быть пригодны для удаления воды, промывки и санитарной обработки.

46. Особое внимание необходимо уделять контролю микробной контаминации фильтров предварительной очистки, угольных слоев и умягчителей воды. При инфицировании системы хранения и распределения воды для фармацевтического применения возможны образование биопленок и распространение микроорганизмов по всей системе. Для минимизации микробной контаминации могут применяться промывка в обратном направлении, химическая и (или) термическая санитарная обработка и частая регенерация.

3. Получение воды очищенной в виде нерасфасованной продукции

47. Для получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции может использоваться любая приемлемая контролируемая технология или последовательность технологий очистки. При создании системы очистки воды или при определении требований спецификаций фармацевтического производителя необходимо учитывать:

а) качество исходной воды для получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции и сезонное изменение этого качества;

б) количество воды, необходимой фармацевтическому производителю;

в) требуемое качество воды в соответствии со спецификацией;

г) необходимую последовательность стадий очистки воды;

д) энергопотребление;

е) степень предварительной обработки воды, необходимой для гарантированного выполнения конечных стадий очистки;

ж) проведение оптимизации с учетом производительности и эффективности отдельных стадий процесса обработки воды;

з) расположенные надлежащим образом точки отбора проб, спроектированные таким образом, чтобы предотвратить возможную контаминацию;

и) обеспечение отдельных стадий процесса получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции соответствующими приборами и методами для измерения таких параметров, как скорость потока, давление, температура, удельная электропроводимость, значение pH и общий органический углерод.

48. Такие зависимые от окружающей температуры системы, как система ионного обмена, система обратного осмоса и система

ультрафильтрации, подвергаются микробной контаминации, особенно в случае, если оборудование не функционирует в течение периода времени, когда потребление воды отсутствует или находится на низком уровне. Необходимо предусмотреть соответствующие методы микробиологического контроля и санитарной обработки системы получения, обработки, хранения и распределения воды. На каждой стадии очистки системы получения, обработки, хранения и распределения воды должен быть определен метод санитарной обработки, включающий в себя проверку факта удаления любого из используемых веществ. Доказательства, подтверждающие эффективность удаления любого из веществ, используемых при санитарной обработке, документально оформляются. В связи с этим необходимо учитывать:

а) постоянное поддержание скорости потока в системе получения воды не ниже минимального уровня;

б) обеспечение контроля температуры в системе получения воды с помощью теплообменника или охлаждения помещения водоподготовки (рекомендуемое значение температуры – ниже + 25 °С) в целях минимизации роста микроорганизмов;

в) необходимость проведения ультрафиолетовой дезинфекции;

г) выбор элементов системы получения воды для проведения периодической термической санитарной обработки;

д) применение химической санитарной обработки (в том числе с использованием таких веществ, как озон, пероксид водорода и (или) пероксиуксусная кислота);

е) термическую санитарную обработку при температуре выше + 65 °С.

4. Получение воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции

49. Требования к получению воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, установленные подразделом 3 настоящего раздела, в равной степени применимы к получению воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции.

5. Получение воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции

50. Дистилляция является предпочтительной и более безопасной технологией, основанной на фазовом переходе и в некоторых случаях на функционировании при высоких температурах оборудования, обеспечивающего процесс.

51. При разработке фармацевтическим производителем системы очистки воды и установлении требований спецификаций к воде для инъекций в виде нерасфасованной продукции необходимо учитывать:

а) качество воды питьевой;

б) спецификацию воды для инъекций, имеющей требуемое качество;

в) количество воды для инъекций;

г) оптимальный размер дистиллятора (дистилляторов) с регулировкой (в целях предотвращения частых циклов запуска (остановки));

д) необходимость продувки системы получения воды и необходимость сброса воды;

е) систему охлаждения (в целях предотвращения контаминации).

52. Требования к получению воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, установленные подразделом 3 настоящего

раздела, в равной степени применимы к получению воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции.

VIII. Системы хранения и распределения воды

53. Настоящий раздел определяет требования к системам хранения и распределения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. Хранение и распределение воды должны осуществляться совместно с проведением ее очистки в целях обеспечения доставки воды постоянного качества в точки потребления и оптимального функционирования оборудования для очистки воды. Система хранения и распределения воды должна рассматриваться как ключевая часть всей системы получения воды и должна быть полностью интегрирована в состав системы очистки воды.

54. После получения воды для фармацевтического применения она может использоваться непосредственно или направляться по трубопроводу в резервуар для хранения для последующего распределения в точки потребления. Устройство системы хранения и распределения воды должно обеспечивать предотвращение размножения и распространения микроорганизмов, а также повторную контаминацию после получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. Эффективность такой системы должна подвергаться комбинированному мониторингу с использованием встроенного в систему хранения и распределения воды оборудования и внешнего лабораторного оборудования.

1. Материалы, контактирующие с системами воды для фармацевтического применения

55. Настоящий раздел устанавливает требования к производству оборудования для получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции, а также к производству систем ее хранения и распределения.

56. При выборе материалов, контактирующих с водой для фармацевтического применения, а также системы трубопроводов, клапанов и соединительных устройств, вентилей, диафрагм и измерительного оборудования необходимо учитывать следующее:

а) совместимость и пригодность материалов должны быть приемлемыми во всем диапазоне рабочих температур и для всех видов потенциальных химических веществ, которые будут контактировать с системой получения воды для фармацевтического применения во время ее бездействия, при ее функционировании и проведении санитарной обработки;

б) все материалы, контактирующие с водой для фармацевтического применения, не должны разрушаться при эксплуатации в диапазоне рабочих температур и температур санитарной обработки системы получения воды для фармацевтического применения;

в) вода очищенная в виде нерасфасованной продукции, вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции и вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции обладают высокой коррозионной способностью.

57. В целях предотвращения повреждения системы получения воды для фармацевтического применения и контаминации воды при

изготовлении системы получения воды для фармацевтического применения должны использоваться соответствующие материалы. Способ соединения магистралей и трубопроводов должен тщательно контролироваться, а также все соединения и комплектующие системы получения воды для фармацевтического применения должны быть совместимы с используемой сетью трубопроводов. В качестве материала для изготовления систем получения воды для фармацевтического применения пригодны пластмассы, соответствующие санитарным требованиям, и нержавеющая сталь. Должна использоваться нержавеющая сталь как минимум марки AISI 316 (соответствует стали марки 08Х17Н13М2). Как правило, используется нержавеющая сталь марки AISI 316L (соответствует стали марки 03Х17Н14М3) или нержавеющая сталь более высокого качества.

58. Система получения воды для фармацевтического применения должна быть пассивирована (то есть подвергнута процессу придания металлу или другому веществу устойчивости к реакциям путем изменения поверхностного слоя этого металла (вещества) или поверхность металла (вещества) должна быть покрыта тонким инертным слоем) после ее первичной установки или существенной модификации. При ускоренном пассивировании система получения воды для фармацевтического применения прежде всего должна быть полностью очищена, процесс пассивирования должен проводиться в соответствии с установленной и документально оформленной процедурой.

59. Вода является чувствительной к микробной контаминации, и в системе ее получения образуются биопленки в случае невысоких температур хранения и распределения. Внутренние поверхности системы получения воды для фармацевтического применения должны

быть гладкими. Трещины и шероховатости могут являться источником контаминации из-за возможного размножения микроорганизмов и образования биопленок. Трещины являются местами, где может происходить поверхностная коррозия. Гладкая внутренняя поверхность системы для получения воды для фармацевтического применения должна иметь среднюю арифметическую величину шероховатости не более 0,8 мкм. При использовании нержавеющей стали для производства систем для получения воды для фармацевтического применения могут применяться технологии механической и электрической полировки. Электрическая полировка повышает устойчивость нержавеющего материала к поверхностной коррозии.

60. Составные части системы получения воды для фармацевтического применения должны легко соединяться путем сварки в контролируемом режиме. Контроль процесса сварки включает в себя как минимум контроль аттестации оператора, контроль документации на подготовку сварочных работ, рабочее испытание опытных образцов, ведение журналов сварочных работ и визуальную проверку определенной части сварных швов (например, 100 % сварных швов, выполненных вручную, 10 % сварных швов, выполненных автоматически).

61. Используемые фланцы, соединения и клапаны выполняются с учетом возможности проведения гигиенической или санитарной обработки. Проводятся проверки, позволяющие документально подтвердить использование надлежащих затворов и диафрагм, правильность их соединений и уплотнений. Необходимо избегать резьбовых соединений.

62. Составляющие системы получения воды для фармацевтического применения оформляются документально с

приложением оригиналов документов или заверенных фармацевтическим производителем копий этих документов.

63. Материалы, которые рассматриваются в качестве элементов, подлежащих санитарной обработке, включают в себя нержавеющую сталь марки AISI 316L (низкоуглеродную), полипропилен, поливинилиденфторид и перфторалкоксиалкановые полимеры. Выбор материала осуществляется с учетом установленного законодательством государств-членов метода санитарной обработки. Другие материалы (например, непластифицированный поливинилхлорид (ПВХ)) могут использоваться для изготовления оборудования, применяемого на предварительных стадиях очистки воды (например, для умягчения).

Материалы, контактирующие с водой для фармацевтического применения, не должны содержать химические вещества, способные экстрагироваться водой. Пластмассы должны быть нетоксичными, совместимыми с используемыми химическими веществами и произведены из материалов, которые соответствуют как минимум требованиям технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности материалов, контактирующих с пищевой продукцией», принимаемого Евразийской экономической комиссией. Химические и биологические характеристики указанных материалов должны отвечать фармакопейным требованиям Фармакопеи Союза или при отсутствии таких требований – требованиям фармакопей государств-членов.

64. Должны быть приняты меры предосторожности путем определения рабочих пределов функционирования для участков, в которых уменьшена циркуляция воды и не может быть достигнут турбулентный поток. Должны быть определены минимальная скорость потока и допустимый диапазон ее изменения.

2. Контроль санитарной обработки и биозагрязнения системы получения воды для фармацевтического применения

65. Системы получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции проходят контроль на предмет распространения микроорганизмов при обычном использовании, а также комплектуются устройствами, необходимыми для санитарной обработки системы после вмешательства в процесс ее эксплуатации или ее модификации. Указанные устройства проектируются при разработке системы с учетом взаимодействия между материалами и устройствами при санитарной обработке.

66. Системы получения воды для фармацевтического применения, которые функционируют и обслуживаются при повышенных температурах (более 70 °C), менее чувствительны к микробной контаминации, чем системы, которые функционируют и обслуживаются при более низких температурах. При необходимости использования более низких температур, обусловленных применяемыми процессами обработки воды или температурными требованиями для потребляемой воды, предпринимаются специальные меры предосторожности для предотвращения микробной контаминации в соответствии с требованиями к осуществлению контроля контаминации, изложенными в подразделе 3 настоящего раздела.

3. Требования к резервуарам для хранения воды

Вместимость

67. Вместимость резервуара для хранения воды определяется с учетом следующих требований:

а) резервуар для хранения воды подбирается оптимально по объему исходя из производительности системы получения воды для фармацевтического применения и удовлетворения требования фармацевтического производителя в отношении максимального одновременного потребления воды;

б) резервуар для хранения воды должен обеспечивать непрерывность функционирования оборудования для очистки воды в течение продолжительных периодов для предотвращения неэффективности и напряженного состояния оборудования для очистки воды, которые возникают, когда циклы включения и выключения оборудования для очистки воды происходят слишком часто;

в) вместимость резервуара для хранения воды должна обеспечивать достаточный краткосрочный резерв воды (резервный объем воды) в случае неисправности оборудования обработки воды или невозможности получения воды, обусловленной санитарной обработкой или циклом регенерации. При определении такого резервного объема воды необходимо учитывать возможность обеспечения достаточным количеством воды для завершения технологического процесса, рабочего цикла, промывки емкости рециркуляцией для минимизации застаивания воды или удовлетворения других предполагаемых потребностей в воде для фармацевтического производства.

Контроль контаминации

68. Контроль контаминации резервуара для хранения воды осуществляется с учетом следующего:

а) свободное пространство в резервуаре для хранения воды является зоной риска, в которой капли воды и воздух могут контактировать при температурах, допускающих размножение

микроорганизмов. В целях избежания этого в резервуаре для хранения воды предусматривается установка распылителей или распределительных устройств, обеспечивающих смачивание поверхности резервуара при его нормальном функционировании, химической и (или) термической санитарной обработке;

б) в резервуаре для хранения воды предусматривается установка сопел для предотвращения застойных зон, в которых может образовываться микробиологическое загрязнение;

в) в резервуаре для хранения воды предусматривается установка воздушных фильтров на устройства поступления воздуха в ответ на изменение внутреннего уровня жидкости. Указанные фильтры должны удерживать бактерии, являться гидрофобными и (желательно) пригодными для проведения испытания целостности непосредственно в месте их установки. Также допускается проведение испытаний фильтров вне места установки. Предусматривается установка нагреваемых воздушных фильтров для непрерывного выдерживания фильтров резервуара для хранения воды в нагретом состоянии или систем, использующих периодическую санитарную обработку путем нагревания для предотвращения конденсации паров внутри фильтровального материала, что может привести к закупорке фильтра и микробному росту, который может приводить к контаминации резервуаров для хранения воды;

г) в резервуаре для хранения воды устанавливаются клапаны сброса давления и предохранительные мембраны для защиты от пониженного или повышенного давления, которые должны быть в исполнении, позволяющем осуществлять гигиеническую или санитарную обработку. Указанные мембраны снабжаются внешними

индикаторами разрыва для контроля утраты целостности системы хранения и распределения воды.

4. Требования к системе трубопроводов распределения воды

69. Распределение воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции сопровождается применением постоянной циркуляции воды по замкнутой системе трубопроводов. Контроль микробной контаминации осуществляется в сборнике хранения и замкнутой системе трубопроводов распределения воды. Для применения однонаправленной системы трубопроводов распределения воды без рециркуляции воды фармацевтическим производителем представляется соответствующее обоснование в документах производственной площадки.

70. Следует избегать наличия фильтров в системе трубопроводов распределения воды для фармацевтического применения и в точках потребления во избежание микробной контаминации. Система трубопроводов распределения воды для фармацевтического применения проектируется таким образом, чтобы качество воды обеспечивалось без использования фильтров. Если это невозможно, необходимо подробно исследовать причины, по которым качество воды не может быть обеспечено.

5. Контроль температуры и теплообменники

71. Если теплообменники используются для нагрева или охлаждения воды для фармацевтического применения в пределах системы хранения и распределения воды, принимаются меры

предосторожности для предотвращения попадания нагревающей или охлаждающей жидкости в воду. Используются более безопасные типы теплообменников: двухтрубные, пластинчато-ребристые и кожухотрубные. Если указанные типы теплообменников в системах хранения и распределения воды не используются, может быть применен альтернативный подход, при котором инженерные сети эксплуатируются и подвергаются мониторингу при более низком давлении, чем давление в системах получения воды для фармацевтического применения (этот подход не используется в системах получения воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции). Теплообменники встраиваются в постоянно циркулирующие замкнутые системы трубопроводов или вспомогательных трубопроводов для предотвращения застаивания воды в них.

72. Охлаждение воды для фармацевтического применения для целей производства должно осуществляться в течение минимально возможного времени. Количество циклов охлаждения и их продолжительность подтверждаются во время проведения квалификации системы.

6. Циркуляционные насосы

73. Циркуляционные насосы используются в исполнении, позволяющем осуществлять гигиеническую или санитарную обработку с соответствующими уплотнениями для предотвращения контаминации системы. При монтаже насосы конструируются и устанавливаются таким образом, чтобы избежать образования застойных зон в системе хранения и распределения воды. В случае применения параллельных насосов предусматриваются меры предосторожности для

предотвращения контаминации системы хранения и распределения воды (в частности, при наличии застоявшейся воды в одном из используемых насосов).

7. Методы контроля биоконтаминации

74. Системы получения воды подвергаются санитарной обработке с использованием при необходимости химических или термических методов. Используемый метод и условия обработки систем получения воды (периоды времени и температуры) должны позволять контролировать биоконтаминацию.

75. Применяются следующие меры контроля биоконтаминации:

а) поддержание непрерывного потока циркуляции в системах распределения воды уменьшает способность образования биопленок;

б) проект системы получения воды обеспечивает наиболее короткую возможную длину системы трубопроводов;

в) для систем получения воды, зависимых от окружающей температуры, трубопроводы изолируются от соседних горячих труб;

г) тупиковые ответвления в системах трубопроводов минимизируются и незначительно превышают трехкратный размер диаметра ответвления, измеренного от внутреннего диаметра стенки трубопровода до осевой линии места расположения клапана, в котором имеется возможность значительного застаивания воды;

д) манометры отделяются от системы получения воды мембранами;

е) используются моющиеся диафрагменные клапаны;

ж) трубопроводы систем для паровой санитарной обработки имеют наклон и возможность удаления влаги.

76. Рост микроорганизмов может ингибироваться:

а) источниками ультрафиолетового облучения, расположенными в системе трубопроводов;

б) поддержанием системы получения воды в нагретом состоянии (при температуре выше 70 °С);

в) периодической санитарной обработкой системы получения воды с использованием горячей воды (рекомендуемая температура выше 70 °С);

г) периодической санитарной обработкой системы получения воды с использованием перегретой горячей воды или чистого пара;

д) обычной химической санитарной обработкой с использованием озона или других подходящих химических веществ с доказательством удаления этих веществ до использования воды. Озон эффективно удаляется ультрафиолетовым облучением.

IX. Вопросы эксплуатации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

1. Запуск и ввод в эксплуатацию систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

77. Для успешной валидации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения следует обеспечить планирование, четкое и тщательное документирование ввода в эксплуатацию и квалификации систем получения воды.

78. Работа по вводу в эксплуатацию систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения включает в себя подготовку этих систем к работе, установку параметров эффективности систем, а также контроль, настройку контура и регистрацию всех указанных параметров. Качество проводимой в ходе

валидации работы по вводу в эксплуатацию систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения, сопутствующие данные и документация должны соответствовать требованиям, установленным планом валидации.

2. Квалификация систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

79. Все системы получения, очистки, хранения и распределения воды питьевой (воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции) оказывают прямое воздействие на качество получаемой воды, поэтому они должны быть квалифицированы. Квалификация систем проводится после процедур стандартной валидации проекта или квалификации проекта (DQ), квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) или квалификации эксплуатации (PQ).

80. Настоящие Требования не содержат стандартных требований к обычным стадиям квалификации проекта (DQ), квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ), но предусматривают отдельный подход к квалификации эксплуатации (PQ), который используется для систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения с целью демонстрации их устойчивой и надежной эксплуатации.

81. Испытания источника воды должны быть включены в программу валидации проекта и должны проводиться в рамках рутинного мониторинга. Исходная вода должна соответствовать

требованиям к качеству воды питьевой и спецификации производителя лекарственных препаратов.

Подтверждение надежности и безопасности систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения воды для фармацевтического применения при эксплуатации в течение длительного периода осуществляется в 3 этапа.

3. Подтверждение надежности и безопасности систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения (этап I)

82. В течение 2 недель ежедневно 1 раз в сутки или непрерывно проводится контроль качества поступающей воды питьевой в системе получения, очистки, хранения и распределения воды. В течение этого периода система должна функционировать непрерывно без отключения или эксплуатационного отклонения. Как правило, в этот период получаемая в системе вода не используется для производства лекарственных препаратов. Испытания включают в себя следующие мероприятия:

а) проведение химического и микробиологического испытаний в соответствии с установленным планом;

б) отбор проб или непрерывный контроль поступающей воды питьевой в течение суток для проверки ее качества;

в) отбор проб или непрерывный контроль после каждой стадии процесса очистки;

г) отбор проб или непрерывный контроль в каждой точке потребления и в других установленных точках отбора проб;

д) разработка соответствующих пределов функционирования;

е) разработка и внедрение процедур функционирования, очистки, санитарной обработки и обслуживания системы;

ж) подтверждение соответствия качества и количества полученной и распределенной воды соответствующим требованиям;

з) использование и совершенствование стандартных операционных процедур (далее – СОП) для функционирования, очистки, санитарной обработки систем получения, а также очистки, хранения и распределения воды и работы в аварийных ситуациях;

и) проверка уровней тревоги;

к) разработка и совершенствование процедуры оценки возможных неисправностей во время испытаний.

4. Подтверждение надежности и безопасности систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения (этап II)

83. Последующий двухнедельный период испытаний используется для дальнейшего проведения интенсивного мониторинга системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения, в рамках которого применяются усовершенствованные СОП после успешного завершения этапа I. Как правило, порядок отбора проб должен быть такой же, как на этапе I. Использование воды для фармацевтического применения для производства лекарственных препаратов на данном этапе может осуществляться при условии, что ввод в эксплуатацию и данные испытаний, полученные на этапе I, подтверждают надлежащее качество воды для фармацевтического применения и получение одобрения отдела обеспечения качества (QA). Данные, полученные в ходе испытаний, проводимых на этапе II, должны подтвердить:

а) устойчивость функционирования системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения в установленных диапазонах;

б) устойчивость получения и распределения воды для фармацевтического применения надлежащего качества и количества при функционировании системы в соответствии с СОП.

5. Подтверждение надежности и безопасности систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения (этап III)

84. Как правило, этап III длится в течение 1 года с момента успешного завершения испытаний на этапе II. На данном этапе вода для фармацевтического применения используется для производства лекарственных препаратов. Целями данного этапа являются:

а) подтверждение устойчивости эксплуатации в течение длительного периода;

б) обеспечение оценки качества воды для фармацевтического применения в зависимости от сезонных изменений.

85. Количество установленных точек и периодичность отбора проб, а также количество проводимых испытаний должны быть уменьшены до уровня, установленного в соответствии с результатами испытаний, полученными в ходе этапов I и II.

6. Постоянный мониторинг систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

86. После завершения этапа III программы квалификации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения необходимо провести обзор

полученных данных, после чего составляется план текущего мониторинга. Мониторинг осуществляется путем проведения испытаний при помощи встроенных в систему получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения приборов контроля (оснащенных соответствующим образом квалифицированными системами предупреждения). Данные приборы контроля должны позволять проводить контроль таких параметров, как скорость потока, давление, температура, удельная электропроводимость и общий органический углерод, а также испытаний физических, химических и микробиологических характеристик отобранных проб. Отбор проб проводится из точек потребления. В случае если отбор проб из точек потребления невозможен, он проводится из установленных при подтверждении надежности и безопасности систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения точек отбора проб. Отбор проб осуществляется в соответствии с процедурами, установленными фармацевтическим производителем. Процедуры продувки и осушения систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения также должны быть установлены.

87. Испытания проводятся с целью подтверждения соответствия воды для фармацевтического применения требованиям фармакопейной статьи (монографии) Фармакопеи Союза или утвержденной спецификации предприятия. При необходимости они могут включать микробиологические испытания качества воды. Данные, полученные в ходе проведения мониторинга, являются объектом анализа тенденций (как правило, полученные значения тенденции изменений должны находиться в пределах отклонения в две сигмы (2σ)). На основании ранее описанных сведений устанавливаются допустимые значения

уровней тревоги и действия. Любая тенденция частого отклонения от допустимых значений уровней тревоги влечет за собой установление основной причины такого отклонения и последующие корректирующие действия.

7. Обслуживание систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

88. Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения эксплуатируются в соответствии с контролируемой и документально оформленной программой обслуживания, которая включает в себя:

а) определенную периодичность обслуживания для элементов системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения;

б) программу калибровки;

в) СОП для каждого отдельного вида работ в системе получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения;

г) контроль утвержденных запасных частей;

д) разработку плана и инструкций по очистке элементов системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения;

е) рассмотрение и утверждение мероприятий для использования систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения после завершения работы;

ж) регистрацию и анализ возможных проблем и недостатков при эксплуатации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения.

8. Проверки систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

89. Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения (воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции) подвергаются проверке через соответствующие периоды времени представителями инженерной службы, службы обеспечения качества, микробиологами, специалистами по получению воды и обслуживанию системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения. В ходе проверки необходимо рассмотреть следующие вопросы:

а) изменения, произошедшие в системе получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения после проведения последней проверки;

б) условия и интенсивность эксплуатации системы;

в) надежность эксплуатации системы;

г) тенденции изменения качества воды для фармацевтического применения, которые происходят в системе;

д) случаи неисправности системы;

е) расследования случаев отклонений, которые произошли в ходе эксплуатации системы после проведения последней проверки;

ж) полученные в ходе мониторинга работы системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения результаты несоответствий получаемой воды для фармацевтического применения требованиям спецификации;

з) изменения монтажа системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения после проведения последней проверки;

и) наличие обновлений документации по монтажу системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения;

к) регистрационные журналы;

л) статус текущего перечня СОП.

90. При эксплуатации новых систем или систем, для которых были обнаружены нестабильность или ненадежность в работе, также следует рассмотреть:

а) необходимость проведения расследований в целях установления причин выявленных или возможных неисправностей;

б) корректирующие и предупреждающие действия;

в) документацию по выполнению квалификации системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения в виде квалификации проекта (DQ), заводских приемочных испытаний (FAT), квалификации монтажа (IQ), приемочных испытаний по месту монтажа (SAT), квалификации функционирования (OQ), квалификации эксплуатации (PQ)) или другие документы, связанные с проведением проверки, а также этапами проведения мониторинга системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения.

9. Инспектирование систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения

91. Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения (воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции) являются объектом периодического инспектирования уполномоченными органами государств-членов. Производители лекарственных препаратов должны предусмотреть проведение текущего аудита и самоинспекции установленных систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения.

92. Инспектирование систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения проводится в соответствии с настоящими Требованиями и Правилами. В ходе инспектирования проводится осмотр производства по получению воды и видимой системы трубопроводов (включая точки потребления) в целях установления того, что система получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения должным образом спроектирована, смонтирована и обслуживается (например, что отсутствуют протекания и что система получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения соответствует схеме или чертежу трубопроводов и измерительных приборов).

93. Программа проведения инспекции или аудита систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения включает в себя:

а) проверку текущего чертежа системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения, содержащего все оборудование системы (от подачи исходного сырья для получения воды для фармацевтического применения до точек использования полученной воды для фармацевтического применения, включая точки отбора образцов и их обозначения);

б) проверку утвержденных чертежей трубопроводов (например, в ортографической и (или) изометрической проекции);

в) проверку плана отбора образцов и мониторинга работы системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения с чертежом всех точек отбора образцов;

г) проверку программы обучения по отбору и испытанию образцов;

д) проверку установления допустимых контролируемых уровней тревоги и действия;

е) проверку результатов мониторинга работы системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения, а также оценку выявленных тенденций изменения качества воды для фармацевтического применения;

ж) проверку последнего ежегодного обзора системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения;

з) рассмотрение всех изменений в системе получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения с момента последнего аудита этой системы и проверку выполнения контроля изменений этой системы;

и) рассмотрение зарегистрированных отклонений и их исследования;

к) оценку системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения с точки зрения ее текущего эксплуатационного статуса и общего состояния;

л) проверку журналов обслуживания, неисправностей и ремонта;

м) проверку калибровки и поверки наиболее необходимых приборов.