

Вода очищенная, вода для инъекций, чистые среды: последние изменения в нормативных требованиях, как успешно пройти инспекцию.

За пять лет, связанные с чистыми технологическими носителями, широко обсуждаются на различных уровнях. Много дискуссий было об условиях допущения холодного метода получения воды для инъекций.

В 2020 году ISPE выпустило документ «Критические утилиты GMP Compliance. Как соответствовать требованиям и быть готовыми это доказать». (Требования GMP к чистым средам. Как соответствие и как доказать соответствие). Этот документ подводит промежуточные итоги и обобщает все животрепещущие аспекты данной проблематики, а также имеет прикладное значение. Даже из названия следует, что важно не только GMP, но и уметь доказать это инспектору.

Давайте посмотрим с каким бэкграундом, мы подошли к новому, самому актуальному на сегодняшний день документу, тем более что новый документ часто применяется на правильные и действующие нормативы и рекомендации.

1. Конечно же, сразу следует дымнуть Фармакопейные статьи. Имеется широкое многообразие Фармстатей. Для нас в первую очередь имеют значение Российские фармстатьи на воду очищенную и воду для инъекций в рамках Государственной фармакопеи, во вторую очередь - Европейская фармакопея. Кроме того, это, конечно, американская USP действующая по меньшей мере в 160 странах мира. Есть и другие стандарты, в том числе международная фармакопея, выпущенная ВОЗ для стран, которые не имеют возможности создать, но влияют на международную фармакопею, по всей видимости, минимально, несмотря на ее впечатляющее название. Все фармакопеи регулярно пересматривают воду очищенную и воду для инъекций, но кардинальных отличий между ними нет.

После 2019 года можно уже говорить, что промежуточный тип «вода высокоочищенная» уходит в историю, и остается два основных типа, вода очищенная и вода для инъекций. Наличие ультрачистой воды в Бразильской, и градация воды очищенной на два типа в мексиканской фармакопее скорее всего следует относить к некоей специфике, не имеющей общих тенденций. С удовлетворением можно отметить, что из российских фармстатей ушли требования по показателю pH, что ранее вызывало немало недоразумений из-за практической невозможности измерять pH в среде с низкой электропроводностью. На сегодняшний день требования pH к фармакопейной воде остаются только в Фармакопейных статьях Китая и Мексики, точнее, наверное, можно сказать, что они там пока еще не отменены.

2. Правила GMP Good Manufacturing Practice (GMP) Основы GMP Европейского союза (Приложение 15) содержат основные положения о принципах производства и хранения воды фармакопейного качества. При этом в них мало конкретики, однако, например, в российских GMP определена температура хранения воды для инъекций.

Документ европейского медицинского агентства EMEA «Руководство о качестве воды для фармацевтических целей» содержит информацию о технологии получения воды фармацевтического качества и данные о том, в каких процессах вода какого качества необходима. Положения вышеупомянутого руководства переплетены с монографией «Вода для инъекций» (Ph. Eur. Monograph Water for Injections (0169) EMEA), которая была пересмотрена в 2017 году в пользу возможности использования холодного метода. Однако, допущение холодного метода не следует расценивать как послабление, и этот вывод можно сделать из предварительного обсуждения, которое предшествовало изменению монографии

(Производство ВДИ холодными методами: вопросы и ответы. Обратный осмос: биопленки и их предотвращение. ЕМЕА.) Из данного обсуждения производства воды для инъекций холодным методом, а также из многих последующих дискуссий, можно сделать однозначный вывод, что разрешение холодного метода вызвано никак не снижением рисков, а также не является следствием прорыва [мембранных технологий](#), которого не наблюдалось. В качестве обоснований этого решения можно называть дефицит энергоресурсов и достигнутый высокий уровень систем контроля и мониторинга. Поэтому, применение холодного метода производства воды для инъекций каждый раз требует детального изучения и разрешения контролирующих органов. При этом можно сказать, что лидеры рынка придерживаются консервативных позиций и не отказываются от дистилляции.

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

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

5. Технический отчет ВОЗ «Вода для фармацевтического применения» (WHO Technical Report Series, No. 970, 2012) наиболее часто цитируется, когда говорится о качестве воды, пригодной как сырье для производства воды фармакопейных стандартов, и в принципе о минимальном качестве воды на фарм производстве.

И именно с питьевой воды в «Critical utilities GMP Compliance. How to be compliant and Ready to Prove It» начинается обзор и классификация чистых технологических носителей.

Чистые носители, по определению, это среды, которые прямо или опосредованно соприкасаются с продуктом. Хотя питьевую воду и не принято относить к чистым средам, но она может применяться в производстве фармацевтических субстанций. Кроме того, именно питьевая вода является сырьем для производства фармакопейной воды, а значит ее качество должно контролироваться. Отмечается, что согласно правилам GMP сертификат соответствия для любого сырья никогда не должен приниматься без проверки. Поэтому фармацевтическому предприятию целесообразно периодически проверять соответствие питьевой воды нормативным требованиям. Это включает в себя отбор проб питьевой воды на производстве в одном или нескольких местах. Количество мест и частота отбора проб должны определяться на основе анализа риска. Если вода не соответствует нормам – должна устанавливаться доочистка с системой контроля. Даже если питьевая вода соответствует нормативным требованиям, указывается на необходимость устанавливать предочистку перед основными стадиями производства воды фармакопейных стандартов. Доочистка позволяет также снизить нагрузку на основное оборудование и периодичность сервиса. Правильное техническое обслуживание и эксплуатация оборудования предварительной очистки воды помогают обеспечить оптимальное функционирование системы в целом и снизить риски наступления негативных событий.

[Вода очищенная](#) используется на финишных стадиях производства парентеральных нестерильных препаратов. Она производится из питьевой воды с применением технологий обратного осмоса и/или электродеионизации. [Вода для инъекций](#) может применяться там, где есть требования по стерильности и/или апиrogenности продукта. Поэтому основным отличием

является наличие требования по апиrogenности воды для инъекций, и низкое содержание в ней микроорганизмов.

Вода для инъекций, производится как правило, из воды очищенной, но нормативно это закреплено только в Индийской и Китайской фармакопеях. Наиболее распространенным методом получения воды для инъекций является [дистилляция](#), однако с 2017 года широко допущен холодный метод – его нет только в Китайской, бразильской и международной фармакопеях. Таким образом, можно сказать, что китайская фармакопея является наиболее консервативной по отношению к воде для инъекций.

Чистые среды

Чистым паром, по определению, является пар, конденсат которого соответствует требованиям к воде для инъекций. Отмечается, что в силу нахождения чистого пара в условиях постоянной стерильности, допускается не контролировать его по микробиологическим показателям, однако требуется контролировать содержание в нем эндотоксинов. [Чистый пар](#) применяется для стерилизации продукта и материалов, реакторов и сборников, критических емкостей. Отмечается, что значения сухости, насыщенности и содержания неконденсирующихся газов в чистом паре не является фармакопейными требованиями, однако это определено в стандарте EN 285 и в британском НТМ стандарте. Эти параметры иногда требуется контролировать на входе в автоклавы, для чего в проект нужно закладывать специальные экзокинетические узлы.

Сжатый воздух применяется на фармпроизводстве для подачи в камеры стерилизаторов, для компенсации давления при остывании после стерилизации в емкостях и трубопроводах, для переадавливания продукта, для продувки и сушки оборудования после мойки, для подачи воздуха в ферментеры.

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

Технологические газы, такие как кислород, азот, углекислый газ также включены в перечень чистых сред. Они могут применяться, например, для защиты от окисления и в процессе ферментации. Если газы поступают в баллонах, то они должны проверяться столь же тщательно, как и любое другое сырье. Указывается, что в ходе анализа рисков рекомендуется оценить критическое качество газа, места установки и тип фильтров, материал трубопроводов, параметры, подлежащие контролю.

Отмечается, что воздух системы кондиционирования также формально можно отнести к чистым средам, однако традиционно эта система выделена в отдельный раздел.

Следующий раздел посвящен вопросам валидации и системе контроля качества. Отмечается необходимость проводить валидацию, с учетом требований ISPE Baseline® Guide: Volume 5 – Commissioning and Qualification и ISPE Good Practice Guide: Approaches to Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems. (Руководство ISPE Baseline®: Том 5 - Ввод в эксплуатацию и квалификация и Руководство ISPE по эффективной практике: подходы к вводу в эксплуатацию и квалификации фармацевтических систем воды и пара.

Оценка рисков

Создание любой новой установки или модификация существующей должна начинаться с плана валидации и заканчиваться подробным сводным отчетом о валидации сопровождаемым матрицей прослеживаемости требований.

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

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

Оценка риска должна основываться на научных знаниях и в конечном счете увязываться с защитой пациента. Оценка риска также должна проводиться согласно требованиям соответствующего документа ISPE Baseline® Guide: Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Руководство ISPE Baseline®: Том 7 - Производство фармацевтических продуктов с учетом рисков). Дается оценка каждому потенциальному загрязнению, например наличие общего органического углерода говорит о присутствии среды для роста и развития микроорганизмов; наличие хлора вызывает разрушение мембран; высокая электропроводность говорит о наличии солей, которые могут влиять на технологический процесс. Упомянется, конечно и сезонное изменение состава исходной воды, и риск возникновения роуг эффекта (Rouge effect), вероятность появления которого следует минимизировать.

Подчеркивается важность наличия актуальных чертежей систем. Очень важно представить инспектору как можно более детальную принципиальную схему. Все компоненты на чертежах должны быть идентифицированы и соответствовать актуальной спецификации. В документации должны присутствовать допустимые значения критических параметров, например, уровень в емкостях, скорости потока, температура в разных точках системы и на фильтрах в разных режимах. Также должны отображаться соединения с указанием типа уплотнений.

Изометрические схемы должны подтверждать безопасность санации и стерилизации системы.

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

Указывается на необходимость проведения расследования каждого отклонения. К отклонениям относятся, как выходы значения параметров из установленных пределов, так и несоответствия по порядку проведения процедур, например пропущенные калибровки, либо ошибочные операции, скажем, неправильная установка уплотнений или шлангов. Необходимо определить, имеет ли отклонение тенденциозность, и помимо немедленных действий предпринять корректирующие и превентивные действия. Например, при разрыве мембраны безопасности емкости немедленными действиями является замена мембраны и проведение санации. Корректирующими – снижение максимальной уставки давления в емкости. Превентивными – применение более плавного режима набора температуры.

Отмечается, что отбор проб является критичным местом при инспекциях. Необходимо определить места отбора проб так, чтобы пробоотбор был репрезентативным и не добавлял рисков. В точках отбора необходимо реализовать принцип репрезентативности: отбор проб должен производиться в тех же условиях, в которых среда подается на производство. Много нюансов возникает при использовании шлангов, и в приложении к документу описаны конкретные эпизоды, имевшие место при инспектировании. Необходимо понимать разницу между точкой отбора, и точкой присоединения к процессу, и зона между этими точками зачастую выпадает из внимания и генерирует много рисков.

Также в документе уделено внимание новым экспресс-методам микробиологического анализа, при этом указывается на сложность валидации этих методов, в качестве полноценного микробиологического контроля, что и подтверждается фармрынком, который стоит на консервативных позициях.

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

В качестве эпиграфа к разделу, посвященному санации помещена цитата из Канадского GMP – «эксплуатируйте систему так, чтобы избежать контаминации». Я бы пошел дальше и добавил – проектируйте и стройте систему так, чтобы избежать контаминации. Если система нуждается в регулярной санации – это плохая система. Хорошая система распределения фармакопейной воды должна обладать свойством самоочищения. Но в любом случае, возможность санации должна быть предусмотрена, как восстановительная мера. И необходимо предоставить инспекции доказательство эффективности процедуры санации, например записи с температурных датчиков в процессе стерилизации. Если в системе образуется биопленка, необходимо не только ее удалить, но и разобраться с причинами ее образования.

Техническое обслуживание должно проводиться согласно утвержденному плану, в установленные сроки, и должным образом документироваться. Должен создаваться склад запчастей и определена процедура определения необходимости замены – например – модули электродеионизации меняются по падению силы тока, либо по времени, либо по часам отработки. Возможно также устанавливать минимум по каждому параметру, и использовать принцип «что наступит раньше».

При определении периода калибровки приборов должны приниматься во внимание рекомендации изготовителя прибора, и уровень надежности измерений, основанный на анализе рисков. Результаты калибровки должны быть задокументированы, срок истечения калибровки должен отслеживаться. Датчики электропроводности должны калиброваться без компенсации температуры. На наших фармпредприятиях часто используется периодическая поверка приборов, что в принципе не противоречит политике рискориентированного подхода.

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

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