

СИСТЕМЫ ВОДЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ: перспективы индустрии и проблемы соблюдения нормативов

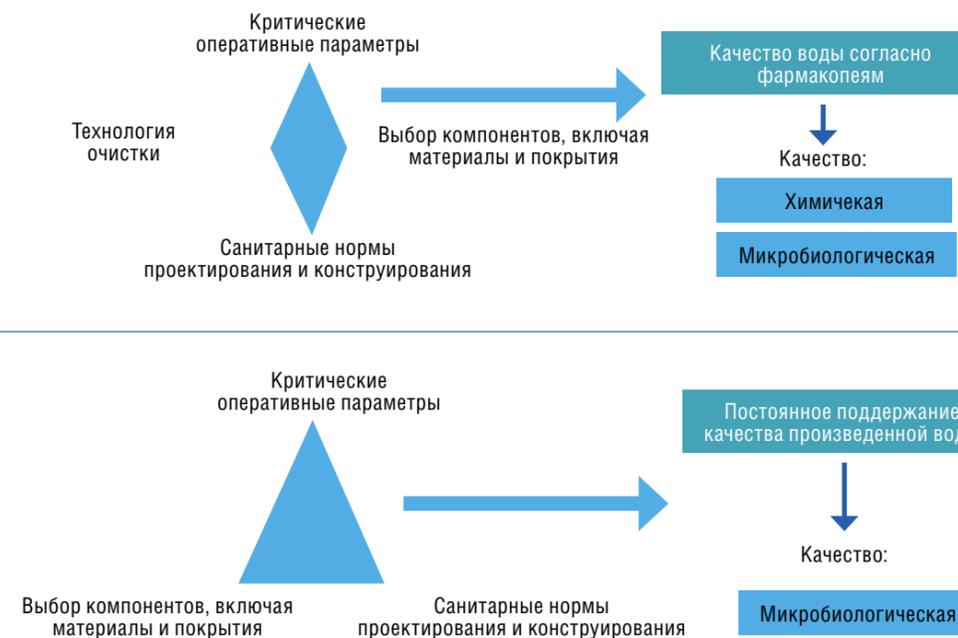
Доклад управляющего директора компании DOC s.r.l. Паоло Курто

www.stilmas.com



Концепции надлежащей инженерной практики

Вода, используемая в фармацевтических целях, содержит низкий уровень неорганических и органических веществ, но она достаточно богата питательными веществами, способствующими развитию разных типов микроорганизмов. Развитие микроорганизмов в системах очистки воды, её хранение и распределение необходимо контролировать должным образом. Где это возможно, развитие микроорганизмов должно быть вообще предотвращено. Для задач, связанных с контролем развития микроорганизмов в системах воды, необходимо рассмотреть следующие темы: теория, проект, строительство, квалификация, эксплуатация и мониторинг.



- GEP редко подробно указывается в GMP (правила, которые соблюдаются обязательно)
- GEP обычно подробно описывается в технических руководствах

Откосы линий	ASME BPE 2014	Минимальный рекомендуемый уклон труб для опорожнения линий технологического процесса, контактирующих с продуктом – GSD2 (1%).
Обработка поверхностей	ASME BPE 2014	Там где системы фармакопейной воды выполнены из нерж. стали 316L или других сплавов, их поверхность должна быть < 25 µm Ra или 0.6 µm (смотри часть SF), а с внутренней стороны должна быть подверженной электропассивации. Все внутренние поверхности должны быть пассивированы.
Застойные участки	WHO – WPU	Застои в трубопроводе должны быть сведены к минимуму посредством надлежащего проектирования и, следуя руководству, длина ответвления, измеряемая от начала ответвления до центра клапана точки пользования (где выше всего риск образования застоя) не должна превышать в три раза свой собственный диаметр.
Скорость распределяющей петли	ISPE Baseline Water and Steam Systems	Система распределения часто спроектирована таким образом, чтобы функционировать с номинальной скоростью потока с 2 до 3 футов в секунду или выше, что значительно превышает предел турбулентного потока и поэтому причиняет ещё больший вред развитию биоплёнки.

Хорошо известные и основные принципы GEP для воды, используемой в фармацевтических целях

- Конфигурация системы с целью избежания размножения микроорганизмов;
- Метод санитизации, предвиденный проектом;
- Возможность выполнять мониторинг всех важных параметров, являющихся критическими для качества, а также проводить отбор проб для постоянного контроля всей системы;
- Риск загрязнения выщелачиваемыми веществами при контакте с материалами;
- Неблагоприятное влияние адсорбирующих материалов, контактирующих с продуктом;
- Гигиеническое и санитарное проектирование, где необходимо;
- Отсутствие протекания;
- Метод санитизации;
- Предельные температуры, которым может подвергаться система

Международная нормативная база. Вода очищенная Ангро

Фармакопея	Исходная вода	Метод производства
E.P. 8	Питьевая вода	Посредством: дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любого другого подходящего метода
USP 38	Питьевая вода	Любой подходящий метод
F.B. 5 Ed.	Питьевая вода	Посредством: дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любого другого подходящего метода
JP XVI	Требования японской фармакопеи к воде	Ионный обмен, дистилляция, обратный осмос, ультрафильтрация или комбинация методов
IP 2012	Пригодная вода	Посредством: дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любого другого подходящего метода, используя воду, соответствующую требованиям
ChP 2010	Питьевая вода	Любая разрешённая технология
ФС 42-0324-09	Питьевая вода	Дистилляция, обратный осмос, ионный обмен или комбинация методов

Международная нормативная база. Вода для инъекций Ангро

Фармакопея	Исходная вода	Метод производства
E.P. 8	Питьевая вода или ВДИ	Только через дистилляцию
USP 38	Питьевая вода	Прибегая к дистилляции или какому-либо другому равносильному процессу по удалению химических веществ и микроорганизмов
F.B. 5 Ed.	Надлежащим образом обработанная вода	Прибегая к дистилляции или какому-либо другому равносильному процессу по удалению химических веществ, микроорганизмов и эндотоксинов
JP XVI	Предварительно обработанная вода или ВО	Используя процесс дистилляции или обратного осмоса и/или ультрафильтрации воды
IP 2012	Питьевая вода или ВО	Через дистилляцию
ChP 2010	ВО	Только через дистилляцию
ФС 42-0325-09	ВО	Не указано

ВО/ ВДИ текущая производственная практика. Получение воды очищенной

- Свободный выбор технологии производства;
- До середины 90-х обычной практикой производства воды очищенной была деонизация, посредством ионного обмена + микрофилтрации, удерживающей бактерии;
- Начиная с того периода обратный осмос (двухстадийный или в комбинации с электродеионизацией) становится главным выбором в технологии производства;
- Одна очень известная международная компания, после рассмотрения микробиологических проблем с биоплёнкой в мембранной технологии, выбрала процесс парокомпрессионной дистилляции, как альтернативу для получения ВО. Этот выбор был признан подходящим также с экономической точки зрения, ввиду стоимости всего жизненного цикла системы (тех. обслуживание, санитизация, расходные материалы, лабораторные тесты).

Хранение и распределение воды очищенной

- Холодное хранение и распределение воды к точкам пользования (< 20°C) с периодической санитизацией посредством горячей воды (85-90°C) или перегретой воды (121°C) или чистым паром (практикуется редко) является обычной производственной практикой;
- Использование озонирования для систем хранения и распределения воды, также является выбором многих индустрий;
- Горячее хранение (>55°C) / холодное распределение воды (< 20°C), применяется редко;
- Температурная санитизация для устранения/ контроля биомассы, как в самой системе предварительной подготовки, так и в заключительных стадиях мембранной очистки для предупреждения формирования биоплёнки.

ВО/ ВДИ текущая производственная практика. Получение воды для инъекций

Альтернативным технологиям, в независимости от регуляторных возможностей, предпочитается дистилляция, как самая лучшая и передовая технология и поэтому является выбором номер один.

- Качество ВДИ, полученной через обратный осмос, не такое безопасное, как вода, полученная посредством дистилляции;
- С технической точки зрения, обратный осмос является более ограниченной технологией, чем дистилляция, из-за риска физико-химического, биологического и микробиологического загрязнения воды;
- Регламентирующие органы требуют от фармацевтических компаний все необходимые усилия для снижения любого риска, связанного с процессом [...]. Поэтому заключительная стадия получения воды для инъекций должна быть дистилляция или эквивалентный метод, либо технология, превосходящая дистилляцию;
- Дистилляция исторически считается надёжной и предпочтительной технологией, которая может быть отвалидирована для производства ВДИ.

Хранение и распределение воды для инъекций

- Из-за требования относительно низкого уровня развития микроорганизмов, настоящая промышленная практика, а также регуляторные органы (EU GMP Annex 1, ANVISA, US FDA) считают горячее хранение и распределение (65-80°C) более предпочтительным выбором.
- В системах распределения воды могут использоваться циклы охлаждения, (т.е. холодные петли) основываясь на отдельный процесс/ продукт, но продолжительность этих охлаждающих циклов должна быть отвалидирована должным образом.

Испытания в будущем с ВДИ в странах Евросоюза ввиду дальнейших поправок в Европейской фармакопейной статье для ВДИ. Регуляторная история ВДИ, полученная посредством мембранного процесса, в Евросоюзе

- 1-2 Марта 1999 на Страсбургском Семинаре между EDQM-EMA и USP-FDA, инспектор FDA признался, что только две компании в США имеют опыт в производстве воды для инъекций, используя метод обратного осмоса;
- 2002: новая статья для сверхочищенной воды – получение воды аналогового качества ВДИ, посредством мембранной технологии, но не для производства самой ВДИ;
- 2004 – по истечении нескольких лет в USP 27 высказывание в фармакопейной статье США для ВДИ изменилось с: «Дистилляция или Обратный Осмос» на «Дистилляция или метод очистки эквивалентный, либо превосходящий дистилляцию по удалению химических примесей и микроорганизмов».
- Март 2008 – EMA издает обзорный документ для объяснения причины, по которой использование мембранной технологии неприемлемо для производства ВДИ;
- Февраль – Май 2010 – Исследование EDQM относительно «Производства воды для инъекций (ВДИ) посредством обратного осмоса» используя данные, собранные на производстве;
- 24 Марта 2011 – Семинар экспертов от EDQM: «Вода для инъекций – возможное использование мембранных систем для производства»;
- Ноябрь 2011 – Октябрь 2014: EDQM работает над внесением поправок в фармакопейную статью таким образом, чтобы в процессе производства ВДИ вместе с дистилляцией присутствовали также не дистиллирующие технологии.
- Апрель 2015: общественные обсуждения фармакопеи (последние комментарии 30 июня 2015);
- Июнь 2016: В процессе разработка новой фармакопейной статьи ?

Черновик европейской фармакопейной статьи для ВДИ. Производство

Воду для инъекций англо получают из воды, которая соответствует установленным компетентным регуляторным органом требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком, или воды очищенной. Она получается:

- путем дистилляции на оборудовании, части которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла. Оборудование должно быть обеспечено эффективным устройством для предотвращения захватывания капель. Первую порцию воды, полученную в начале работы, отбрасывают, затем дистиллят собирают;
- посредством одно или двухстадийного обратного осмоса, в сочетании с другими подходящими технологиями, такими как деионизация или ультрафилтрация.

Необходим постоянный контроль функционирования, а также техническое обслуживание системы.

Фармакопея – Полезная информация – Март 2015

Справочный документ для пересмотра статьи «Вода для инъекций (0169)», основанный на аналитическом докладе, утверждённом Комиссией Европейской Фармакопеи на 146-м заседании в июне 2013.

Исследование в марте 2010. Результат этого исследования показал, что компании, предоставившие данные относительно не дистиллирующих, а мембранных технологий, были всегда способны соответствовать спецификациям, указанным в статье для ВДИ. Тем не менее, было замечено, что использовался не только один обратный осмос, так как эти не дистиллирующие технологии для производства воды включают дополнительные технологические модули, такие как УФ и обработка воды ультрафиолетовым излучением, либо озоном (в системе распределения).

Вопросы для рассмотрения

1. Нет никаких исторических данных от поставщиков мембран обратного осмоса относительно способности уменьшения количества микроорганизмов и эндотоксинов (как в случае Руководства по валидации фильтров, удерживающих микроорганизмы).
 2. Обратный осмос не может быть проверен на целостность.
 3. С другой стороны, от поставщиков некоторых мембран имеются данные о снижении количества эндотоксинов посредством ультрафилтрации.
 4. Некоторые системы ультрафилтрации могут быть проверены на целостность.
- С созданием новых материалов для технологий таких, как обратный осмос и ультрафилтрация, которые могут функционировать и выполнять санитизацию при высоких температурах, появились новые методы, с возможностью быть отвалидированными, для производства воды для инъекций.

Выбор мембраны для ультрафилтрации. Мембрана поливинилиденфторид

Мембраны из ПВДФ широко используются для флльтрации биологических растворов. Мембраны с волокном с поллой сердцевиной показывают высокий коэффициент удержания, что позволяет их использование в критических технологических процессах, в которых требуется полное удаление загрязнений в течение длительного периода. Мембраны из ПВДФ обрабатываются паром на месте для дополнительной безопасности процесса.

Мембраны из ПВДФ показывают высокую химическую устойчивость ко многим полимерам, используемым в процессах микрофилтрации.

Фильтры серии U эксплуатируются в процессах с температурами, превышающими 80°C (176 °F) и обрабатываются паром на месте при 125 °C (257 °F) в течение 20 циклов.

Получается, что только ультрафилтрация может использоваться, как заключительная стадия очистки для получения ВДИ мембранным путём (деионизация, как альтернатива ультрафилтрации, кажется решением, несоответствующим требованиям).

Заключение и шаг вперёд

Европейская фармакопея определяет параметры качества ВДИ и подтверждает, что проектирование, анализ неисправностей и техническое обслуживание систем водоподготовки играют важную роль в обеспечении и поддержании надлежащего качества воды. Тем не менее, является ответственностью производителя доказать соответствие проекта системы, функционирования, тех.обслуживания, а также валидации и мониторинга требованиям GMP.

Несмотря на это, проектирование и тех.обслуживание должны быть приняты во внимание подходящими участниками проекта и включены в существующие методические документы (ТЕХНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО от EMA).

GEP вместе с производственными технологиями является главным фактором успешного микробного контроля и соответствия воды, используемой в фармацевтических целях, требованиям качества;

- В будущем в Европе ожидаются бурные дискуссии, которые возможно смогут быть смягчены изданием, со стороны Европейских регуляторных органов, технических руководств, способствующих предотвращению неправильного понимания проекта из-за новой фармакопейной монографии;
- Мембранная технология, как ключевой фактор для микробного контроля и предотвращения развития биоплёнки;
- Правильный подсчёт общей стоимости жизненного цикла (стоимость оборудования и эксплуатационные затраты, включая тех. обслуживание) в комбинации с анализом риска для качества, могут быть правильным средством в выборе системы.