ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 71172— 2023

СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Требования к получению, хранению и распределению воды очищенной и воды для инъекций

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2024

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Акционерным обществом «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ МЕДИАНА-ФИЛЬТР» (АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР») (разработчики В.Б. Смирнов, С.И. Якименко и Д.Д. Ганин)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 26 декабря 2023 г. № 1658-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2024

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины, определения и сокращения 2
4 Общие требования 4
5 Технологии и материалы 10
6 Отбор проб 12
7 Контроль параметров 17
8 Проектирование системы получения, хранения и распределения воды фармацевтического применения 19
9 Эксплуатация и техническое обслуживание системы водоподготовки 20
10 Аттестация системы водоподготовки 22
Приложение А (обязательное) Схемы организации предварительной подготовки и получения воды фармацевтического применения 24
Приложение Б (обязательное) Критерии идентификации застойных зон 27
Приложение В (обязательное) Критерии устойчивой работы системы водоподготовки 29
Приложение Г (обязательное) Методика измерения коллоидного индекса 30
Приложение Д (рекомендуемое) Примеры схем систем хранения и распределения воды фармацевтического применения 32
Приложение Е (обязательное) Перечень минимальных требований к сопроводительной документации, строительно-монтажным работам и пуску в эксплуатацию системы водоподготовки 36
Приложение Ж (обязательное) Методика тестирования ультрафильтрационных мембран на целостность 38
Приложение И (рекомендуемое) Эффективные дозы УФ-излучения 39
Библиография 40

Введение

Система водоподготовки является существенной частью производства лекарственных препаратов. Существующие нормативные документы устанавливают требования к качеству и основные принципы получения, хранения и распределения воды для инъекций и воды очищенной, например отсутствие застойных зон, возможность санитарной обработки, циркуляция воды в контуре. Однако эти рекомендации носят общий характер, иногда они противоречат друг другу, часто избыточны и, главное, не содержат конкретных технических рекомендаций, которые могли бы использовать инженеры при проектировании оборудования, изготовители при производстве, эксплуатирующие организации при эксплуатации.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует нормативный документ на русском языке, который бы системно и обоснованно излагал принципы построения современных систем водоподготовки для фармацевтической промышленности. В то же время доступно множество проверенных технических решений, позволяющих получать воду заданного качества, но лучший опыт не оформлен документально. В частности, ранее для приготовления воды для инъекций применялся только метод дистилляции, в настоящее время признана возможность использования других методов: обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация или сочетание этих методов [1]. Настоящий стандарт устанавливает требования к этим методам. В то же время, основные положения проектирования, монтажа и эксплуатации могут применяться и для систем получения воды для инъекций методом дистилляции. При выборе способа получения воды для инъекций (мембранными методами или дистилляцией) следует учитывать, при какой температуре потребляется бóльшая часть воды: если в горячем виде, то целесообразно получать воду в горячем виде дистилляцией, если холодной или захоложенной, то использование мембранных технологий наиболее экономически обосновано и надежно.

Наличие стандарта обеспечит техническую поддержку для функционирования национального законодательства [2], [3], [4], а также Фармакопейных статей Российской Федерации.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Требования к получению, хранению и распределению воды очищенной и воды для инъекций

Systems of water treatment for pharmaceutical use.
Requirements for production, storage and distribution of purified water and water for injections

Дата введения — 2024—11—01

1 Область применения

Настоящий стандарт предназначен для применения при разработке проектов, производстве и/или поставке оборудования водоподготовки, а также эксплуатации систем водоподготовки и/или оборудования, используемого для получения воды, соответствующей требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации «Вода очищенная», «Вода для инъекций», именуемых далее как «вода фармацевтического применения».

Настоящий стандарт распространяется на все оборудование и сети трубопроводов, используемые для получения воды фармацевтического применения из питьевой воды, скорректированной по примесям, содержащимся в питьевой воде. Настоящий стандарт действует от входной арматуры трубопровода централизованной подачи питьевой воды на технологическую обработку, до арматуры системы хранения и потребления воды фармацевтического применения.

Настоящий стандарт не распространяется на системы технологического цикла приготовления лекарственных средств с использованием воды фармацевтического применения (реакторы, технологическое оборудование для синтеза фармацевтических субстанций и технологических операций по производству лекарственных средств). Настоящий стандарт также не устанавливает требований к химическому и микробиологическому составу воды фармацевтического применения, которые содержатся в других документах.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:
ГОСТ Р 52249 Правила производства и контроля качества лекарственных средств

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет, или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, или по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

Издание официальное

3 Термины, определения и сокращения

3.1 В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1.1 **застойная зона (тупик):** Участок трубы, не являющийся частью циркуляционного контура (в котором жидкость может оставаться неподвижной) и длина которого превышает три внутренних диаметра трубы.

3.1.2 **частично обессоленная вода:** Вода с содержанием сухого остатка менее 15 мг/л в пересчете на хлорид натрия или электропроводностью не более 30 мкСм/см при 25 °С, без учета влияния растворенной углекислоты.

3.1.3 **питьевая вода:** Вода, по качеству в естественном состоянии или после подготовки отвечающая государственным гигиеническим нормативам и предназначенная для удовлетворения питьевых и бытовых потребностей человека либо для производства продукции, потребляемой человеком.

Примечание — См. [5].

3.1.4 **обессоленная вода:** Вода с содержанием сухого остатка менее 2,5 мг/л в пересчете на хлорид натрия или электропроводностью не более 5,1 мкСм/см при 25 °С, без учета вклада растворенной углекислоты.

3.1.5 **обратноосмотическая вода;** RO-вода: Обессоленная вода, полученная из пресной воды методом обратного осмоса с типичными значениями электропроводности 5—30 мкСм/см при 25 °С.

3.1.6 **умягченная вода:** Вода, прошедшая обработку на фильтре-умягчителе и имеющая остаточную жесткость менее 0,1 мг-экв./л.

3.1.7 **вода фармацевтического применения;** ВФП: Все типы воды, которые используются в производстве лекарственных средств и имеют самостоятельные фармацевтические статьи в национальной фармакопее Российской Федерации, где описано их назначение и спецификация.

3.1.8

уровень предупреждения (alert level): Значение параметра, установленное пользователем, дающее раннее предупреждение об отклонении от заданных условий, при выходе за пределы которого требуется повышенное внимание или устранение причины отклонения.

[ГОСТ Р ИСО 14644-2—2020, пункт 3.4]

3.1.9

уровень действия (action level): Значение параметра, установленное пользователем, при превышении которого требуется немедленное вмешательство, включая анализ и устранение причины отклонения.

[ГОСТ Р ИСО 14644-2—2020, пункт 3.3]

3.1.10 **санация:** Совокупность мероприятий с системой водоподготовки или ее составными частями для устойчивого снижения уровня микробного загрязнения получаемой воды до значений, соответствующих заданным требованиям потребителя.

3.1.11 **разрыв струи:** Способ организации сброса воды из одной системы в другую, при котором исключается возможность обратного потока и контакта сред благодаря свободному истечению воды из трубопровода в другую систему через атмосферу.

3.1.12 **система водоподготовки;** СВ: Комплекс оборудования, используемый для корректировки (снижения) содержания примесей в воде.

3.1.13 **водоподготовка:** Технологические процессы обработки воды для приведения ее качества в соответствие с ГОСТ Р 52249 и требованиями потребителей.

3.1.14 **потребление воды на собственные нужды системы водоподготовки:** Объем воды, необходимый для проведения технического обслуживания системы водоподготовки, связанный с ее промывкой, восстановлением фильтрующей способности и обменной емкости оборудования очистки.

3.1.15 **система предварительной подготовки питьевой воды для получения воды фармацевтического применения:** Комплекс оборудования, используемый для удаления из питьевой воды примесей (доочистки), негативно влияющих на работу оборудования для получения воды фармацевтического применения, в результате чего получается питьевая вода с откорректированными параметрами по солесодержанию (частично обессоленная вода), взвешенным веществам и железу.

Примечание — Для проектирования и эксплуатации системы должны быть применены нормативные документы национального санитарного законодательства для питьевой воды.

3.1.16 **система получения воды фармацевтического применения:** Система трубопроводов и оборудования надлежащего гигиенического исполнения, в которой реализуется технология приготовления воды фармацевтического применения из питьевой воды с откорректированным составом примесей.

3.1.17 **фильтр с зернистой загрузкой:** Фильтр, в котором в качестве загрузки используется фракционированный сыпучий материал, например кварцевый песок, гидроантрацит, полимерные среды, алюмосиликаты с модифицированной или нативной поверхностью.

Примечание — Применяется для удаления взвешенных веществ, соединений железа, марганца.

3.1.18 **угольный фильтр:** Фильтр, в котором в качестве загрузки используется активированный уголь, сорбирующий из потока воды органические соединения, свободный хлор и связанные активные формы хлора.

3.1.19 **фильтр-умягчитель:** Фильтр, в котором в качестве загрузки используется ионообменный материал, сорбирующий из потока воды катионы кальция и магния, а также одновременно осуществляющий фильтрование.

3.1.20 **антискалант:** Группа нетоксичных органических соединений, допущенных для применения в водоподготовке с целью предотвращения выпадения осадка на рабочих поверхностях теплообменного и мембранного оборудования, а также трубопроводов.

3.1.21 **установка обратного осмоса:** Установка, работающая по технологии одно- или двухступенчатого обратного осмоса.

3.1.22 **одноступенчатый обратный осмос:** Технология, в которой осуществляется однократное мембранное фильтрование части потока воды, с заданным коэффициентом использования воды, при этом ионные примеси практически не проникают через мембрану, что определяется селективностью мембранного разделения; в результате в пермеате первой ступени (обратноосмотическая вода) содержание примесей значительно меньше, чем в исходной воде.

3.1.23 **двухступенчатый обратный осмос:** Технология, в которой осуществляется двукратное мембранное фильтрование части потока воды с заданным коэффициентом использования воды таким образом, что пермеат первой ступени вновь направляется на мембранную фильтрацию с образованием пермеата второй ступени.

3.1.24 **пермеат:** Обратноосмотическая вода, получаемая при мембранном фильтровании.

3.1.25 **установка электродеионизации:** Разновидность глубокой очистки воды, которая происходит с помощью селективных мембран, между которыми размещают слой ионообменной смолы.

Примечание — Регенерация ионообменного материала происходит под действием приложенной разности электрических потенциалов.

3.1.26 **ультрафильтрация исходной воды:** Процесс очистки воды, осуществляемый на установке, основным элементом которой являются регенерируемые ультрафильтрационные элементы с размером пор менее 0,05 мкм.

Примечание — Применяется для удаления из исходной воды коллоидов с целью получения воды с коллоидным индексом менее трех единиц. Как правило, работает совместно с технологией коагуляции, за исключением случаев, когда исходной водой является питьевая вода.

3.1.27 **финишная ультрафильтрация:** Процесс мембранного фильтрования воды, которая содержит незначительные концентрации коллоидных частиц, характеризующийся абсолютным задержанием коллоидов со значением молекулярной массы более 15 кДа.

3.1.28 **коллоидный индекс воды:** Расчетный показатель, характеризующий степень загрязнения воды механическими и коллоидными примесями и ее пригодности для подачи в обратноосмотическую установку.

Примечание — Позволяет спрогнозировать устойчивость работы установки обратного осмоса.

3.1.29 **фильтр смешанного действия:** Скорый фильтр, в котором в качестве загрузки используется ионообменный материал, сорбирующий из потока воды катионы и анионы, обменивая их на ионы водорода и гидроксильные группы, а также одновременно осуществляющий фильтрование.

3.1.30 **загрузка фильтра:** Зернистые материалы в фильтре для очистки воды и водоподготовки.

3.1.31 **захоложенная вода:** Вода фармацевтического применения с температурой 3 °С — 7 °С.

3.1.32 **холодная вода:** Вода фармацевтического применения, температура которой не превышает 25 °С.

3.1.33 **фильтрующий элемент; фильтроэлемент:** Элемент фильтра, непосредственно осуществляющий фильтрование.

Примечание — Фильтрующие элементы, как правило, являются сменными.

3.1.34

общий органический углерод (total organic carbon, TOC): Углерод, присутствующий в воде в виде органических соединений в растворенном и нерастворенном состояниях.

[ГОСТ 31958—2012, пункт 3.3]

3.1.35 **биопленка:** Совокупность микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, плотно прикрепленных к какой-либо поверхности в среде с низким содержанием питательных веществ.

3.1.36 **программа отбора проб:** Документ, на основании которого осуществляется отбор проб.

Примечание — В программе отбора проб указывают места и последовательность отбора проб, частоту и способы (методики) отбора проб, контролируемые параметры. Программа зависит от задач пробоотбора и может иметь различную структуру и содержание.

3.2 В настоящем стандарте применены следующие сокращения:

ВДИ — вода для инъекций;

ВО — вода очищенная;

ГФ РФ — Государственная Фармакопея Российской Федерации;

КИ — коллоидный индекс;

КИП — контрольно-измерительный прибор;

МЭ — мембранный элемент;

ООУ — общий органический углерод в мг/л, мкг/л;

ОВП — окислительно-восстановительный потенциал, мВ;

ПО — пробоотборник;

УФ — ультрафиолет;

ХПК — химическое потребление кислорода, мгO_2/л;

ЭД — электродеионизация.

4 Общие требования

4.1 Основные принципы

Система подготовки воды фармацевтического применения в настоящем стандарте разделена на три блока.

4.1.1 Первый блок — это система предварительной подготовки питьевой воды для корректировки содержания примесей в питьевой воде с целью обеспечения устойчивой работы второго блока. В таблице 1 приведены ориентировочные значения содержания примесей в воде на выходе из первого блока.

Таблица 1 — Рекомендуемые значения содержания примесей в питьевой воде после блока предварительной подготовки и корректировки содержания примесей в питьевой воде (состав частично обессоленной воды)

Параметр	Рекомендуемое значение	Значение по [6]
Электропроводность, мкСм/см, 20 °С	Менее 30	Не нормируется
Солесодержание мг/л (сухой остаток)	Менее 15	Менее 1000
Железо общее, мг/л	Менее 0,05	0,3
Мутность, мг/л	Менее 0,5	1,5

Окончание таблицы 1

Параметр	Рекомендуемое значение	Значение по [6]
Коллоидный индекс	Менее 3	Не нормируется
Жесткость, мг-экв.	Менее 0,1	7
Алюминий	Менее 0,05	0,2
Кремний, мг/л	Менее 0,5	20
Окисляемость, перм мгO_2/л	Менее 0,5	5

4.1.2 Второй блок предназначен для непосредственного получения ВФП из питьевой воды, скорректированной по составу примесей. Блок всегда включает оборудование для обессоливания воды, корректировки по микробиологическим параметрам, эндотоксинам и содержанию ООУ. Это может быть как одноступенчатый, так и многоступенчатый процесс.

4.1.3 Третий блок представляет собой систему, в которой сохраняются параметры химического и микробиологического состава, полученные во втором блоке, и посредством которого распределяется вода по местам потребления — это система хранения и/или распределения. В случае потреблений ВФП сразу в момент получения (из трубопровода) данная система является системой распределения и требования к хранению на нее не распространяются, в частности требования к температуре хранения.

4.1.4 Качество воды должно улучшаться с каждым последующим шагом очистки. Из этого требования не обязательно следует, что меры, улучшающие один качественный признак (такой как проводимость, концентрация частиц и пр.), всегда будут улучшать другой (такой как количество микроорганизмов). Однако должен улучшаться определенный целевой показатель или параметр на единице оборудования.

4.1.5 Примеры состава блоков по 4.1.2 и 4.1.3 приведены в приложении А.

4.2 Границы блоков СВ

4.2.1 Блок предварительной подготовки воды

Блок начинается с отсечной арматуры трубопровода питьевой воды централизованного водоснабжения, направляющей воду в СВ, и заканчивается на границе первой единицы оборудования второго блока (не включая его).

4.2.2 Блок получения ВФП

Блок начинается с первой единицы оборудования для финишной корректировки солевого или микробиологического состава воды и завершается арматурой, направляющей воду в систему хранения и/или распределения. Клапан сброса некондиционной ВФП также входит в блок получения ВФП.

4.2.3 Блок хранения и распределения ВФП

Началом блока является резервуар хранения ВФП. При его отсутствии границей начала является участок окончания оборудования второго блока, а окончанием — место возврата ВФП в СВ.

4.3 Принципы проектирования блоков СВ

Требования к проектированию распространяются на блоки СВ по 4.2.2 и 4.2.3. Требования к проектированию блока предварительной подготовки питьевой воды (см. 4.2.1) для получения воды фармацевтического применения определяются национальным санитарным и строительным законодательством в области централизованного водоснабжения населенных мест питьевой водой с дополнительными требованиями к качеству воды, приведенными в таблице 1. Материалы и технологии подготовки воды в блоке, описанном в 4.2.1, должны соответствовать национальному санитарному законодательству в области централизованного водоснабжения населённых мест питьевой водой [5], [6].

4.3.1 Проектные решения при конструировании блоков (см. 4.2.2, 4.2.3) должны быть проверены на выполнение всех критериев: исключение застойных зон; обеспечение полного слива воды из любого участка блока, трубопровода; исключение или минимизация влияния конструктивных решений, способствующих закреплению и росту биопленки (например, контактирующие с ВФП, резьбовые соединения, несанитарные схемы уплотнения и соединения гибких подводок), использование поверхности без склонности прикрепления к ней микрофлоры.

4.3.1.1 Если технические требования 4.3.1 невыполнимы, следует учитывать возникающие риски микробиологического загрязнения при эксплуатации СВ (см. раздел 9).

Критерии 4.3.1 не применимы к блоку по 4.2.1, для которого действуют санитарные правила и своды правил проектирования оборудования, сетей и производства питьевой воды.

Значение уклона опорожняемых участков при прокладке трубопроводов ВФП должно быть не менее 0,5 % (0,5 см на 1 м), при этом в любом случае уклон должен обеспечивать полное опорожнение системы.

4.3.2 В процессе изготовления блоков СВ по 4.2.2 и 4.2.3 на заводе и по месту монтажа СВ следует контролировать температуру и влажность в помещении, использовать специальную одежду и соблюдать технологию производства.

4.3.3 Исключение застойных зон следует проверять по правилу 2D для блока хранения и распределения ВФП (см. 4.2.3) и 3D для блока получения ВФП (см. 4.2.2) согласно приложению Б, а для трубопроводов в режиме хранения без обновления объемов воды (блок по 4.2.3) должен выполняться критерий турбулентного потока со значением числа Рейнольдса не менее 4000.

В режиме раздачи ВФП в системе хранения и распределения требования к турбулентности не применимы. Линейная скорость не является критерием высокой микробиологической чистоты. Если система хранения работает под озоном или в горячем режиме (65 °С и выше), требования к соблюдению критерия турбулентного потока со значением числа Рейнольдса не менее 4000 не применяются. Также в случае организации специальных систем хранения ВФП, где для каждой точки потребления организована индивидуальная линия подачи и возврата ВФП, а соединение этих линий подачи и возврата происходит через подающий и собирающий коллектор, критерий турбулентности в индивидуальных трубах следует заменить на критерий избыточного давления в коллекторах такой системы. Для таких систем допускается эксплуатация системы хранения и распределения с ламинарным потоком воды.

4.3.4 В конструкции СВ должна быть предусмотрена возможность организации контроля химического состава и микробиологических показателей в точках, как минимум после каждого из блоков СВ (см. 4.1.2, 4.1.3), например путем устройства пробоотборников и дополнительному устройству раковин или лотков под ними, для удобства отбора проб.

4.3.5 Для каждого блока по 4.2.2, 4.2.3 в СВ должны быть идентифицированы критерии устойчивой работы по процессам, отдельным показателям и процедурам очистки, если это применимо (см. приложение В).

4.3.6 При подключении точки потребления СВ к оборудованию, потребляющему ВФП, следует учитывать характер работы этого оборудования. Эта точка не может быть тупиковой в случае, если ВФП входит в состав продукта. Тупиковая схема подключения допустима для второстепенных процедур и оборудования: очистка, промывка, стирка, моечные машины, парогенераторы, дистилляторы и т. п. При тупиковом подключении к точке потребления ВФП должны быть обеспечены меры предотвращения попадания воды из участка застойной зоны в систему хранения и распределения (см. 4.2.3), например путем организации последовательности открытия запорной арматуры (см. рисунок 1).



1, 2 — краны

Рисунок 1 — Расположение арматуры в точке потребления для исключения загрязнения контура ВФП

Если в точке потребления за краном, входящим в систему водоподготовки, установлен второй кран, относящийся к оборудованию, потребляющему ВФП, то в инструкции по эксплуатации должно быть указано, что кран *2* (см. рисунок 1) должен открываться перед началом потребления воды раньше крана *1* для промывки участка между кранами. Если кран *1* открыть раньше, то застойная вода между кранами или загрязненный воздух могут попасть в петлю хранения. Порядок отключения оборудования

должен быть обратным: сначала следует закрыть кран *1*, затем кран *2*, т. е. необходимо исключить ситуации, когда кран *1* открыт, а кран *2* закрыт.

4.3.7 Температура воды в блоке хранения и распределения ВФП не должна быть выше 25 °С при холодном способе хранения, а при горячем должна быть не ниже 65 °С. Не рекомендуется значение температуры хранения превышать более 80 °С в связи с ростом риска коррозии стали. В случае холодного хранения должны быть предусмотрены дополнительные меры по микробиологической стабилизации воды, например одно или несколько из перечисленных ниже: хранение с добавлением озона от 0,05 мг/л, использование УФ-ламп в петле циркуляции и/или емкости, снижение температуры воды до 5 °С — 7 °С, потребление в момент получения, а также другие доступные методы сдерживания роста микроорганизмов.

4.3.8 Выбор способа хранения и получения определяется тем, при какой температуре потребляется бóльшая часть воды: для горячей воды — горячее хранение, для холодной — холодное или низкотемпературное хранение.

4.3.9 При организации схем санитарной обработки блоков СВ (см. 4.2.2, 4.2.3), следует руководствоваться требованиями таблицы 2, в которой перечислены доступные способы санитарной обработки. Для блока хранения и распределения ВДИ следует предусматривать не менее двух способов санитарной обработки, для остальных достаточно одного.

Таблица 2 — Способы санации блоков СВ

Блок СВ	Пар (121 °С), перегретая вода (> 100 °С)	Горячая вода (80 °С)	Дробная санация* дезинфектантом	Однократная санация дезинфектантом	Обработка озоном 0,2 мг/л в воде
Предварительная подготовка	–	–	+	+	+
Получение ВФП	–	+	+	–	+
Хранение и распределение ВФП	+, –	+	+	–	+

*Дробная санация — это троекратно проведенная санация с интервалом между процедурами 12—24 ч.

Примечание — В настоящем стандарте применены следующие обозначения: «+» — применение рекомендуется, «–» — применение не рекомендуется.

4.3.10 Предпочтительный режим работы СВ — непрерывный. В случае перерывов в производстве ВФП следует закольцовывать блок получения и распределения (см. 4.2.2 и 4.2.3) или организовывать сброс объема воды, содержащегося в блоках СВ, каждые 30 мин. Отсутствие простоев СВ более 30 мин является критерием непрерывности работы СВ.

4.3.11 Штатную санацию систем горячего хранения предпочтительно проводить горячей водой. Температура должна быть на 20 °С выше значения температуры верхнего предела хранения, но не более 95 °С. Санация перегретой водой или паром при штатной работе блоков (см. 4.2.2, 4.2.3) нежелательна, поскольку в таком случае недостатки системы, имеющие место при проектировании или монтаже, маскируются такими постоянными санациями, кроме того, ускоряется износ оборудования, увеличиваются риски коррозии оборудования из стали.

4.3.12 Санация систем холодного хранения должна быть выполнена горячей водой с температурой (80 ± 1) °С в самой отдаленной точке системы.

4.3.13 Санация перегретой водой с температурой более (100 ± 1) °С должна быть обоснована и выполняться, например, после длительного простоя, обнаружения термофильных микроорганизмов в системе, загрязнения системы питательными растворами, первичном запуске системы или в случае, когда штатная санация по 4.3.11 показала свою неэффективность, а также в случае, когда СВ уже спроектирована и работает в таком режиме.

4.3.13.1 Санация системы хранения и распределения паром (121 °С) требует обоснования применения, т. к. такой тип санации считается избыточным и не рекомендуется для вновь проектируемых систем хранения. Исключение могут составлять локальные теплообменники, установленные за точками потребления. Санация паром и последующая продувка стерильным сжатым воздухом позволит предотвратить загрязнение системы хранения, поскольку точка потребления с локальным теплообменником после использования будет санирована и оставаться в сухом состоянии.

4.3.14 В случае, если реально действующая СВ производит ВФП, соответствующую спецификации пользователя и ГФ РФ, то нарушения требований 4.3.1—4.3.3, 4.3.6, 4.3.7 не могут быть причиной ее приведения к требованиям настоящего стандарта. Несоответствия должны быть оформлены документально, оценены риски в работе, а также разработан план мероприятий по компенсации их возможного негативного влияния в случае выхода за пределы спецификации или выявления негативных тенденций при контроле параметров работы СВ. Если обнаружены отклонения от спецификации пользователя и ГФ РФ на фоне нарушений требований настоящего стандарта, следует провести расследование и установить причины. Если выявлены нарушения требований 4.3.1—4.3.3, 4.3.6, 4.3.7, СВ должна быть подвергнута реконструкции с целью устранения причин, вызвавших выход за пределы спецификации.

4.4 Методы обеспечения качества воды фармацевтического применения

4.4.1 Обеспечение качества воды фармацевтического применения достигается за счет:

а) выбора адекватной и лучшей из доступных технологии водоподготовки;

б) правильно разработанного проекта оборудования и выбора системы с учетом требований 4.3 и приложения В;

в) микробиологического контроля СВ;

г) технического обслуживания СВ;

д) документирования работы СВ.

4.4.2 При выборе метода получения воды фармацевтического применения необходимо принимать во внимание перечисленные в 4.4.2.1—4.4.2.16 требования:

4.4.2.1 Спецификация качества воды фармацевтического применения с учетом способа получения ВФП должна быть не хуже рекомендуемых значений по электропроводности и ООУ, приведенных в таблице 3.

Таблица 3 — Рекомендуемые значения по электропроводности и ООУ в различных точках СВ в зависимости от используемого метода очистки воды

Способ получения	Электропроводность	Общий органический углерод, мкг/л	Примечание
После УОО второго блока (см. 4.2.2)	< 2 мкСм/см при 25 °С	< 500	—
После финишного обессоливания второго блока (см. 4.2.2)	> 10 МОм/см при 25 °С	< 200	Если в схеме есть электродеионизация
В начале петли хранения	Согласно спецификации ВФП	< 200	Может быть достигнуто за счет обработки УФ-излучением с длиной волны 185 нм или озоном

Следует учитывать, что приведенные рекомендации соотнесены с методом очистки воды и фактически устанавливают уровни показателей качества воды, которые сигнализируют о том, что СВ надлежащим образом функционирует. Если применены другие способы получения ВФП, например дистилляция, то указанные в таблице значения не применимы.

4.4.2.2 В приложении А приведены варианты схем организации СВ мембранными методами.

4.4.2.3 Производительность СВ и объем резервуара хранения ВФП должны быть обоснованы расчетом с учетом потребителей и путем построения матрицы потребления, в которой указан почасовой расход в каждой точке потребления и за сутки, с учетом критерия проточности (см. 4.4.2.11).

4.4.2.4 Проектом должно быть учтено, а при эксплуатации следует контролировать, следующее:

- общий объем потребления воды фармацевтического применения в сутки и график потребления;
- производительность СВ и ее эффективность (гидравлический КПД);
- число часов использования установленной производительности (часы/дни в год) и время простоя за сутки (простои, длящиеся более 30 мин).

4.4.2.5 Следует убедиться в наличии и обеспеченности технологическими средами и электроэнергией.

4.4.2.6 Должен быть определен порядок санитарной обработки СВ и микробиологического контроля.

4.4.2.7 Фактическое качество исходной питьевой воды должно быть определено с учетом сезонных колебаний, т.е. сведения по качеству исходной воды должны быть представлены по сезонам года с учетом паводковых периодов, характерных для данной территории. Если используется артезианская вода, паводки можно не учитывать.

4.4.2.8 Система предварительной подготовки (см. 4.2.1) должна работать в проточном режиме или расписание работы СВ должно быть таким, чтобы простои составляли не более 120 мин. Проточный режим может быть организован как циркуляция воды по контуру (петле), с УФ-лампой и теплообменным аппаратом, так и путем сброса воды в периоды простоя каждые 120 мин в количестве, равном объему системы. При применении в системе предварительной подготовки дезинфектантов время простоя может быть пересмотрено с учетом времени распада дезинфицирующего средства в системе.

4.4.2.9 При использовании установки обратного осмоса на любом этапе получения воды фармацевтического применения исходная вода должна регулярно (не реже одного раза в месяц) подвергаться испытанию для определения значения коллоидного индекса как в блоке 1 (см. 4.2.1), так и в блоке 2 (см. 4.2.2).

4.4.2.10 В системе хранения и распределения ВФП должен быть организован закольцованный непрерывный поток ВФП через всю систему, остановка циркуляции нежелательна. Необходимость санации после кратковременной (до 30—60 мин) остановки циркуляции должна быть определена путем контроля микробиологического состояния воды в последующие трое суток. После более длительных простоев рекомендуется санация или усиленный контроль системы в течение более длительного времени. Устойчивость системы к росту микроорганизмов после простоя определяется чистотой воды и соблюдением правил проектирования системы хранения и распределения, а также зависит от типа хранения воды (например, системы ВФП горячего хранения или хранения под озоном очень устойчивы к кратковременным и более длительным простоям).

4.4.2.11 Критерий проточности системы хранения рекомендуется принимать исходя из значений обмена воды в резервуарах на свежую. Критерием проточности является скорость обмена в резервуаре хранения (не кратность циркуляции, а обмен на свежеполученную ВФП, если только в контуре нет дезактивирующего фактора — УФ-лампы, озона или не предусмотрено горячее хранение). Обмен должен составлять 10 или более объемов хранения в сутки. Застойные явления могут проявляться при обмене менее четырех объемов резервуара хранения в сутки. Иные, промежуточные, значения также допустимы для конкретной системы, если они определены путем мониторинга стабильности микробиологических показателей и времени простоя. Если критерий проточности не выполняется, это означает увеличение вероятности микробиологического загрязнения при наличии промахов в проектировании, но не означает обязательного наступления микробиологического загрязнения.

4.4.2.12 Должна быть обеспечена безопасность и надежность оборудования в эксплуатации согласно нормативным документам.

4.4.2.13 Должны использоваться материалы, допущенные к применению в СВ, и выполняться требования к качеству поверхностей, соприкасающихся с ВФП.

4.4.2.14 Документация на процесс производства ВФП должна включать сквозной архив следующих параметров:

- электропроводность и общий органический углерод (или концентрация восстанавливающих веществ) ВФП на выходе системы получения и петле циркуляции (при ее наличии в системе хранения);
- температура ВФП в петле циркуляции;
- состояние клапанов (открыто/закрыто), направляющих кондиционную ВФП на наполнение емкости ВФП или в систему распределения при отсутствии емкости.

4.4.2.15 Для всех контролируемых параметров качества ВФП должны быть установлены уровни предупреждения и уровни действия. Определение указанных уровней осуществляют в первый год эксплуатации СВ, при необходимости корректируют.

4.4.2.16 Персонал должен проходить первичное обучение и периодическую проверку знаний с документальным подтверждением.

4.5 Требование к техническому заданию на проектирование системы водоподготовки

В техническом задании на проектирование СВ должны быть отражены следующие требования, учитывающие местные условия и требования технологии, а также возможности технического обслуживания системы водоподготовки эксплуатирующей организацией.

4.5.1 Минимальные данные для проектирования системы водоподготовки:

- развернутый химико-микробиологический анализ исходной питьевой воды (средние по сезону и пиковые показатели по всем четырем сезонам года). Рекомендуется получить анализы из двух независимых лабораторий хотя бы для одного сезона, различия в показателях не должны быть значимыми;
- обоснование выбора типа воды фармацевтического применения;
- перечень дополнительных требований, выходящих за рамки требований ГФ РФ;
- перечень основного производственного оборудования, точек потребления и почасовой график потребления воды;
- требования к материалам и поверхностям, контактирующим с ВФП;
- перечень параметров работы СВ для организации контроля;
- требования к маркировке элементов СВ (при необходимости);
- планы помещений, в которых размещается СВ и проходят трубопроводы системы распределения со сведениями об ином оборудовании, установленном в указанных помещениях;
- требования к резервированию оборудования СВ;
- требования к системе автоматического управления (при необходимости).

Вся документация должна быть на русском языке.

4.5.2 Дополнительные сведения, которые могут быть приведены в техническом задании:

- максимальная потребляемая электрическая мощность, кВт;
- данные о хладагенте и паре (количество/расход и параметры);
- максимальные объемы потребления питьевой воды;
- требования к сбросу воды (объем и качество).

5 Технологии и материалы

5.1 Рекомендуемые технологические методы обработки воды

Предварительную подготовку воды осуществляют с целью корректировки состава воды для обеспечения устойчивой работы установки получения ВФП.

5.1.1 Исходная питьевая вода должна содержать достаточное количество остаточного дезинфицирующего средства, чтобы поддерживать систему предварительной подготовки в надлежащем санитарном состоянии. Если остаточного количества недостаточно, то предусматривают дополнительное дозирование в поток исходной воды дезинфицирующего средства, принятого для подготовки питьевой воды. Если в качестве дополнительного дезинфицирующего средства используется гипохлорит натрия, то рекомендуется предусматривать стадию дехлорирования непосредственно перед установкой обратного осмоса. Дозирование метабисульфита натрия предусматривается из расчета на 1 мг остаточного хлора 3 мг реагента.

5.1.2 На первом этапе предварительной подготовки из питьевой воды рекомендуется удалять коллоидные и взвешенные вещества, остаточное содержание соединений железа, марганца и алюминия. На втором этапе проводят первичное обессоливание воды методом обратного осмоса. Предварительно подготовленную таким образом воду (RO-вода) с составом, удовлетворяющим требованиям таблицы 1, направляют в систему получения ВФП.

5.1.3 В настоящее время лучшей технологией удаления коллоидных и взвешенных частиц перед установкой обратного осмоса является тангенциальная ультрафильтрация, при работе которой достигается значение коллоидного индекса КИ менее 1. Для обеспечения лучшего результата в процессе работы установки ультрафильтрации вода должна сразу направляться на установку обратного осмоса. Запас воды, необходимый для периодических (каждые 20—30 мин) обратных промывок установки ультрафильтрации, должен накапливаться в достаточном объеме в промежуточной проточной емкости. Запас не должен превышать трехкратного объема на обратную промывку установки ультрафильтрации из расчета 300—350 л·м^2/ч. Пример такой СВ приведен в приложении А.

5.1.4 В составе блоков по 4.2.1, 4.2.2 установки обратного осмоса в зависимости от солесодержания исходной питьевой воды могут быть одно- или двухступенчатыми по пермеату.

5.1.5 Вода после первичного обессоливания (см. 4.2.1) направляется на установку получения ВФП, в составе которой в зависимости от содержания примесей может быть установка обратного осмоса, электродеионизации и/или ионного обмена и ультрафильтрации или дистилляции.

5.1.6 Финишное обессоливание воды проводят на ионообменных фильтрах. Лучшие показатели финишного обессоливания достигаются при применении ЭД. Электрическое сопротивление воды после ЭД не должно быть меньше 10,0 МОм·см при 25 °С.

5.1.7 ВО, ВДИ не должны содержать добавленных веществ, что ограничивает любое добавление химикатов к ВФП. Исключением является озон, разлагающийся в водных растворах на кислород с периодом полураспада примерно 20 мин или мгновенно под действием УФ-излучения. Применение химических агентов для предварительной подготовки или для санации не запрещено, если они удаляются на последующих этапах очистки. Поэтому технологии получения ВФП в блоках по 4.2.1, 4.2.2 допускают дозирование различных веществ, которые затем удаляются во время очистки воды. К таким веществам относятся, например:

- хлор, хлорамин, диоксид хлора или озон (последний не считается добавляемым реагентом);
- хлорид натрия;
- кислоты и основания (соляная, серная, азотная кислоты, едкий натр);
- сульфит/метабисульфит натрия;
- ингибиторы образования накипи/антискаланты.

5.2 Средства обеспечения работы систем водоподготовки

5.2.1 Наряду с ключевым оборудованием (см. 5.1), предназначенным для получения ВФП, требуется оборудование, перечисленное в 5.2.2, которое обеспечивает эффективность и/или увеличивает интервалы работы между техническим обслуживанием ключевого оборудования. Перечень и параметры приведенного ниже оборудования определяются проектными решениями и зависят от состава воды и местных условий эксплуатации. Этот перечень не ограничивает проектные решения и может быть как уменьшен, так и увеличен в проекте исходя из целесообразности.

5.2.2 К оборудованию относятся:

- механический фильтр для исходной питьевой воды (фильтр-сетка, дисковые фильтры рейтингом 50—150 мкм);
- емкость исходной воды;
- станция дозирования гипохлорита натрия;
- установка ультрафильтрации или фильтры с зернистой загрузкой;
- фильтры с каталитической средой для обезжелезивания или установка ультрафильтрации;
- фильтры с ионообменной смолой или станция дозирования ингибитора минеральных отложений;
- фильтры с активированным углем или УФ-лампа с функцией деструкции свободного хлора или станция дозирования метабисульфита натрия;
- станция дозирования щелочи (или установка мембранной дегазации);
- ультрафиолетовая лампа с пиком излучения 254 нм (на исходной питьевой воде, перед обратным осмосом и в любых контурах с циркуляцией);
- промежуточная емкость подготовленной воды (умягченной или обратноосмотической после блока по 4.2.1);
- генератор озона и устройство ввода озона в поток воды;
- теплообменное оборудование в контурах циркуляции при необходимости поддерживать заданную температуру воды.

5.3 Рекомендуемые материалы для изготовления систем водоподготовки

При выборе материалов исполнения разных участков СВ следует руководствоваться границами блоков (см. 4.2.1—4.2.3). Материалы, используемые в системах предварительной подготовки воды, а также те части системы обессоливания, которые контактируют с питьевой водой или питьевой водой, скорректированной по составу примесей, должны быть допущены для соприкосновения с питьевой водой. Системы хранения и распределения, а также системы получения ВФП в соответствии с установленными границами (см. 4.2.2, 4.2.3), должны быть выполнены из инертных материалов, не подвергающихся коррозии и не изменяющих химический состав воды. В случае, если проектом предусмотрена термическая санация участка СВ или всей СВ, то материал выбирают устойчивый к термической санации.

5.3.1 Все компоненты предварительной подготовки питьевой воды в границах по 4.2.1 могут быть выполнены из следующих материалов, допущенных к соприкосновению с питьевой водой согласно действующему санитарному законодательству:

- полипропилена;
- поливинилхлорида;
- полиэтилена;
- EPDM;
- нержавеющей стали, например: 316L, AISI316, 316Ti, 03Х17Н14М3, 08Х17Н13М2, 12Х18Н10Т, 10Х14Г14Н4Т, Х14Г14Н3Т или более стойких к коррозии марок стали.

Допустимы также другие материалы в соответствии с действующим санитарным законодательством.

5.3.2 Все компоненты блока получения, хранения и распределения ВФП должны быть инертными на всех этапах работы и технического обслуживания, а если предусмотрено в режиме работы, то и выдерживать санацию теплом до 95 °С или паром до 121 °С, при этом не выделяя и не фиксируя примеси.

Компоненты могут быть выполнены из материалов:

- полипропилена;
- ПТФЕ — политетрафторэтилена (PTFE), других перфторполимеров;
- фторполимеров (FKM, PEK);
- PFA;
- EPDM;
- нержавеющей стали, например: AISI316L, 316Ti, 03Х17Н14М3, 03Х17Н14М2 08Х17Н13М2, EN1.44350, EN1.4404 или более стойких к низкотемпературной коррозии марок стали.

5.3.3 Для подтверждения марки стали производителям СВ рекомендуется организовывать химический анализ с использованием неразрушающих методов (лазерно-искровая эмиссионная спектрометрия или рентгенофлуоресцентный анализ), проводя входной контроль материалов и используя для этих целей аттестованные портативные приборы. В таком случае сертификаты производителей, подтверждающие состав сталей, не требуются.

5.3.4 Подтверждение состава полимерных материалов не требуется. Полимерные материалы должны иметь санитарно-гигиеническое заключение, разрешающее их использование в системах с питьевой водой. Если такие заключения отсутствуют, то проводят исследования водной вытяжки фрагментов полимера, на предмет эмиссии ООУ (не должно наблюдаться роста ООУ более 50 мкг/л от фонового значения).

5.3.5 Оборудование, трубопроводы и арматуру, выполненные из нержавеющих сталей, перед началом эксплуатации необходимо подвергнуть процедуре пассивации согласно методике поставщика или проектировщика оборудования или СВ. Успешность пассивации должна быть доказана, а результаты оформлены документально. Пассивация СВ должна проводиться в собранном состоянии. В дальнейшем при эксплуатации может потребоваться повторная пассивация, периодичность которой определяется на практике и зависит от состава стали, исполнения трубопровода, а также температуры хранения ВФП. Например, в случае хранения ВФП при температуре выше 80 °С скорость коррозии резко возрастает, и может потребоваться пассивация до двух раз в год. Нормальная частота пассивации при эксплуатации системы хранения и распределения — один раз в 1—3 года.

6 Отбор проб

6.1 Общие положения

Целью отбора проб может быть контроль качества, управление процессом, соблюдение нормативных требований или иные причины (например, расследование отклонений).

6.1.1 При наличии технической возможности следует отслеживать параметры качества с помощью онлайн (in-line и at-line) методов, которые сводят к минимуму или полностью устраняют проблемы с обработкой проб. Если технической возможности нет, то проба воды должна быть взята из потока и оценена в автономном режиме (офлайн).

Примечания

1 Онлайн означает инструмент, установленный как часть системы водоподготовки, который отражает и/или собирает информацию в режиме реального времени.

2 Инструменты in-line и at-line являются онлайн-инструментами и показывают, как инструмент установлен в системе водоподготовки. In-line указывает, что прибор находится в основном потоке технологической воды внутри компонента или трубопровода; типичные встроенные датчики — это датчики температуры, давления, расхода и проводимости. At-line означает, что прибор расположен на боковом потоке или в точке отбора от основного потока технологической воды; типичные датчики at-line — датчики pH, ОВП, ООУ и озона. Вода, доставляемая в боковой поток, обычно направляется после прибора в дренаж.

3 Автономный (офлайн) режим означает, что прибор не подключен к системе водоподготовки, например лабораторный прибор.

6.1.2 Отбор проб для целей управления процессом водоподготовки обеспечивается производителем системы водоподготовки (установкой в системе водоподготовки необходимых для этого пробоотборных клапанов).

6.1.3 Методика и выполнение отбора проб в точках потребления ВФП являются зоной ответственности организации, эксплуатирующей систему водоподготовки.

6.1.4 Эксплуатирующей СВ организацией должна быть разработана программа отбора проб.

6.1.5 Показатели качества, имеющие биологическую природу (например, бактерии, эндотоксины), в отличие от химических показателей, могут не быть стабильными. Поэтому общее число колониеобразующих единиц в разных точках отбора проб или в разное время может значительно отличаться.

6.1.6 Если существуют риски для неэквивалентности химических показателей, например из-за сложной конструкции системы (со вспомогательными или параллельными контурами, теплообменниками и т. д.) или из-за наличия оборудования, потенциально способствующего росту ООУ, то могут потребоваться дополнительные точки отбора проб.

6.1.7 Если в точке потребления вода используется при разной температуре, то проба воды, отбираемая в этой точке, должна быть собрана при наихудшей температуре с точки зрения микробиологического контроля. Например, если вода отбирается при температуре 65 °С и 20 °С из одной и той же точки потребления, то пробу следует отбирать при температуре 20 °С.

6.2 Места отбора проб

6.2.1 Отбор пробы исходной питьевой воды — на входе в блок предварительной подготовки.

6.2.2 В блоке предварительной подготовки (см. 4.2.1) отбор проб выполняют до и после каждой единицы оборудования, предназначенной для удаления какого-либо загрязняющего вещества. Время отбора проб в наихудшем случае совпадает со временем перед началом автоматической регенерации оборудования. Проверяется только содержание загрязняющего вещества, для удаления которого предназначено оборудование. Цель отбора проб — определить, снижается ли содержание конкретного загрязняющего вещества до уровня, установленного для этого этапа обработки.

6.2.3 В блоке получения ВФП отбор проб выполняют до и после каждой операции очистки воды. Параметры воды на выходе блока окончательной обработки должны контролироваться с использованием онлайн-приборов, где это возможно.

6.2.4 В системе хранения и распределения ВФП точки отбора проб для контроля процесса подготовки воды и проверки соответствия нормативным требованиям к ВФП должны располагаться перед первой и после последней точек потребления. Системы водоподготовки с несколькими контурами циркуляции (петлями) должны иметь точки отбора проб в каждой из петель.

6.2.5 В точках потребления ВФП отбор проб для контроля качества следует выполнять во всех точках. Место отбора проб обычно не является клапаном самой распределительной системы ВФП. Чаще всего это конец линии подачи, которая передает воду из распределительной системы в технологический процесс (например, мойку, автоклав, моечную машину, технологический резервуар). Линия до места отбора проб должна включать все компоненты и поверхности (например, теплообменники, шланги, фитинги), через которые проходит вода для использования в технологическом процессе.

6.2.6 Если на выходе клапана на оборудовании (не следует путать с клапаном потребления на опуске системы хранения и распределения) невозможно взять пробу, то следует определить наиболее репрезентативное место отбора проб. При аттестации следует подтвердить, что место отбора проб является репрезентативным для точки потребления.

6.3 Порядок отбора проб

6.3.1 Порядок отбора проб должен быть четко определен и лицо, ответственное за отбор проб, должно понимать причины такого порядка.

6.3.2 Подготовка точки отбора проб может включать промывку, опрыскивание, дезинфекцию, обжиг или другие виды обработки. Подготовка точки отбора проб обычно выполняется для того, чтобы можно было взять точную пробу на индикаторные микроорганизмы и эндотоксины.

6.3.3 Пробы на микроорганизмы и эндотоксины следует отбирать в последнюю очередь, а пробы на химические компоненты и ООУ следует отбирать первыми.

6.4 Пробоотборные клапаны

6.4.1 Тип пробоотборного клапана ПО следует выбирать в зависимости от места расположения в системе водоподготовки. Например, пробоотборные клапаны на исходной питьевой воде и на участке предварительной подготовки (см. 4.2.1) могут быть несанитарными. Однако, если они используются для отбора проб для микробиологического контроля, то эти клапаны не должны допускать загрязнения проб.

6.4.2 Санитарные ПО рекомендуется использовать в границах второго (см. 4.2.2) и третьего (см. 4.2.3) блоков СВ. Тип клапана следует выбирать так, чтобы он был совместим с методами отбора проб.

6.4.3 Конструкция клапана должна учитывать температуру воды. В системах горячего хранения ручки клапанов из нержавеющей стали становятся слишком горячими для работы. В этом случае следует рассмотреть альтернативные материалы для ручки, например пластмассы, способные выдерживать высокие температуры.

6.4.4 Выходным соединением клапана может быть штуцер «елочка» для шланга, санитарный хомут или простой участок трубки. Входной штуцер санитарного ПО должен быть подключен к трубопроводу через санитарный хомут или приварен.

6.4.5 Для правильного подбора клапанов для отбора проб необходимо знать, для какой цели устанавливается клапан. Это должно быть документально оформлено в программе отбора проб. Исходя из цели, следует определять частоту отбора проб и отслеживаемые параметры.

6.4.6 В программе отбора проб должно быть определено, когда в качестве пробоотборного клапана используется клапан точки потребления (см. 6.6.6).

6.5 Отбор воды с целью контроля качества

6.5.1 К отбору проб с целью контроля качества предъявляются следующие требования:

а) отбор проб должен происходить через регулярные промежутки времени;

б) отбор проб должен происходить перед тем, как начнут отбирать ВФП из системы водоподготовки для использования в процессе;

в) при отборе проб следует точно воспроизводить подготовительные процедуры, применяемые на производстве:

- практику санитарной обработки точек отбора проб;
- процедуру промывки выходного отверстия;

г) отбор проб в точках потребления следует выполнять так, чтобы отбираемая вода прошла все потенциальные источники (участки) загрязнения, которые она проходит во время производства (включая шланги).

6.5.2 Если точка для отбора проб расположена в труднодоступном месте, то для облегчения отбора проб допускается использовать шланги. При этом должна быть исключена вероятность загрязнения шлангов. Например, если шланг не отсоединить, не полностью опорожнить и не высушить между использованиями, то внутри шланга будут расти микроорганизмы, что может привести к последующему загрязнению пробы. Шланги, используемые для отбора проб, следует подсоединять непосредственно перед отбором проб, а затем удалять сразу же после этого или в течение установленного периода времени.

6.5.3 Отбор проб должен соответствовать процессу использования оборудования, включая требования к смыву, а также насадки или шланги, используемые для направления струи воды.

Прямой отбор воды из струи, например в раковине мойки или при наполнении производственного оборудования, не требует дополнительных мест отбора проб, поскольку клапан потребления служит обеим целям.

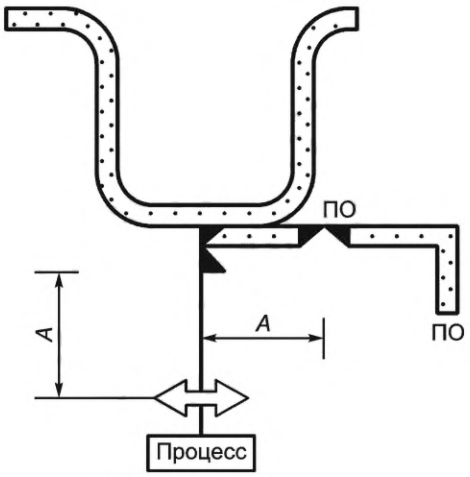
6.6 Фактический и заменяющий отбор проб в точках потребления

6.6.1 Производители систем водоподготовки должны всегда ограничивать зону своей ответственности клапанами для подачи воды в точку потребления, установленными на опуске (трубопроводе) системы водоподготовки ВФП.

6.6.2 Если на таком клапане (см. 6.6.1) или рядом с ним установлен пробоотборник, то он может использоваться для целей управления технологическим процессом, но обычно не используется для отбора проб с целью контроля качества в точках потребления ВФП. Допускается использовать такие пробоотборники для целей контроля качества в точках потребления ВФП только в следующих случаях:

- если перед использованием воды для производства трубопровод между клапаном на опуске и клапаном на входе в промышленное оборудование регулярно дезинфицируется в соответствии с утвержденной методикой. При этом санитарная обработка выполняется горячей водой или дезинфицирующими веществами так, чтобы при этом не загрязнялась вода контура;
- если проверяемые параметры в этом месте отбора проб не являются микробиологическими (то есть анализируются только однородно распределенные химические примеси). Или, например, в случае, когда ВФП подается на стиральную машину, цикл которой заканчивается этапом сушки горячим воздухом (более 60 °С), который уничтожит любые микробные загрязнения, передаваемые с водой.

6.6.3 Клапан точки потребления может находиться на опуске петли ВФП, если этот клапан напрямую присоединяется к производственному оборудованию, причем участок от клапана до оборудования должен иметь минимально короткую длину (см. рисунок 2).

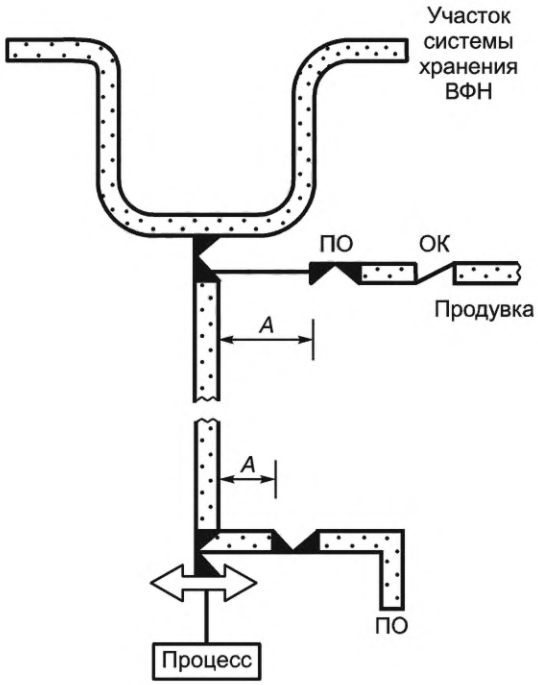


ПО — пробоотборник; *A* — минимальное расстояние

Рисунок 2 — Вариант отбора проб на коротком отводе к производственному процессу

6.6.4 Следует избегать устройства отводов с большой протяженностью. Но если, в исключительных случаях, оборудование потребителя расположено на удалении от клапана на опуске петли ВФП, то участок трубопровода от клапана петли до клапана на входе в оборудование потребителя должен иметь конструктивную возможность для микробиологического контроля. Для этого участка следует, например, предусмотреть:

- продувку стерильным воздухом или азотом;
- обработку горячей водой;
- обеспечить слив воды и промывку участка перед каждым использованием;
- на участке между клапанами может быть задействован шланг, который должен отсоединяться, полностью опорожняться и высушиваться между использованиями.



ПО — пробоотборник; ОК — обратный клапан; *A* — минимальное расстояние

Рисунок 3 — Вариант отбора проб для отвода с большой протяженностью

6.6.5 Протяженный участок (см. рисунок 3) должен заканчиваться клапаном, установленным непосредственно перед оборудованием потребителя, который в этом случае является клапаном точки потребления.

6.6.6 Таким образом, клапаном точки потребления всегда является последний клапан перед производственным процессом (оборудованием). Отбор проб непосредственно из клапана точки потребления называется фактическим отбором.

6.6.7 При отборе проб в целях контроля качества предпочтительно, чтобы пробы отбирались из фактического клапана точки потребления, подающего воду в процесс.

6.6.8 Можно также установить отдельный пробоотборный клапан в непосредственной близости от клапана точки потребления. Такой отбор проб называется заменяющим. В этом случае на этапе аттестации необходимо до подключения оборудования провести отбор проб из клапана потребления и пробоотборника и сравнить, чтобы доказать, что заменяющая точка отбора проб репрезентативна.

Примечание — Сдедует учитывать, что отбор проб может быть невозможен, например если контейнеры для проб не имеют доступа к отверстию точки отбора проб или есть выпускное отверстие направлено вверх. Таких ситуаций следует избегать.

6.7 Виды точек потребления и частота отбора проб

6.7.1 Все точки потребления ВФП должны быть разделены на два вида:

- критические — это точки потребления ВФП, в которых вода либо является ингредиентом, либо используется для окончательного ополаскивания;
- некритические — это точки потребления ВФП, в которых вода непосредственно не контактирует с продуктом, а используется, например, для предварительного ополаскивания, или это точка потребления, которая не используется для производства: выведена из эксплуатации или планируется для использования в будущем.

6.7.2 Частота отбора проб ВФП в критических и некритических точках будет отличаться: в критических точках отбор проб должен проводиться не реже одного раза в неделю, в некритических — не реже одного раза в месяц.

Для систем ВДИ пробы воды следует отбирать из каждой точки потребления и мест отбора проб в системе распределения не реже одного раза в неделю во время аттестации (испытаний). При этом

следует ежедневно отбирать по крайней мере одну пробу воды, использующейся для производственных процессов.

Для систем ВО пробы воды можно отбирать реже — до одного раза в месяц.

6.7.3 После установки базового рабочего режима отбора проб по мере накопления данных их следует анализировать, чтобы определить, нужно ли откорректировать (увеличить или уменьшить) установленные ранее уровни предупреждения и действия и/или частоту отбора проб.

6.7.4 При измерении удельной электропроводности ВФП не рекомендуется использовать температурную компенсацию значений, заменив это на контроль удельной электропроводности по таблице, приведенной в ГФ ФС. Если для статистической обработки данных используется автоматическая температурная компенсация, это требует специальной проверки (валидации) перед пуском системы в эксплуатацию, однако в архиве всегда должны быть доступны первичные значения некомпенсированной электропроводности и температуры.

7 Контроль параметров

7.1 Перечень контролируемых параметров

Ниже приведен перечень параметров, характеризующих работу СВ и рекомендованных для мониторинга (текущего контроля).

7.1.1 В системе предварительной подготовки воды и в исходной воде проверяют:

- содержание активного хлора, мг/л;
- жесткость воды, мг-экв.л/л;
- содержание общего железа и марганца, мг/л;
- содержание общего органического углерода, мг/л или мкг/л;
- химическое потребление кислорода, мгO_2/л (при необходимости);
- температуру, °С;
- электропроводность, мкСм/см;
- КИ (см. приложение Г);
- дозу УФ-излучения, если применимо (оборудование УФ-облучения в потоке должно иметь датчик интенсивности УФ-излучения), мДж/см^2.

Каждый из приведенных параметров необходимо проверять на выходе только того оборудования, которое предназначено для его корректировки. Например, жесткость определяют в исходной воде и после умягчителя, железо — после фильтра с зернистой загрузкой, электропроводность определяют в исходной воде и в конце системы предварительной подготовки, на входе в установку обратного осмоса.

7.1.2 В установке обратного осмоса проверяют: рабочие потоки, концентрат, пермеат, рецикл (при наличии).

Контролируемые параметры:

- давление на мембранном блоке (на входе в блок и на выходе концентрата);
- температура пермеата;
- электропроводность пермеата и исходной воды;
- КИ на входе в установку обратного осмоса.

7.1.3 В установке электродеионизации проверяют: рабочие потоки, концентрат, деионизат. Расход концентрата определяют расходомером, расход деионизата замеряют фактически или по разнице расходов исходной води и концентрата.

Контролируемые параметры:

- потоки и давление в установке электродеиноизации (на линиях деионизата и концентрата);
- электропроводность и температура деионизата;
- уровень общего органического углерода деионизата.

7.1.4 В системе хранения и распределения проверяют: рабочие потоки, ВФП.

Контролируемые параметры:

- избыточное давление на возврате петли распределения;
- электропроводность и температура ВФП;
- уровень общего органического углерода ВФП;
- периодически контролируют остаточное железо (в мкг/л), если система выполнена из нержавеющей стали.

7.1.5 Требования к величинам параметров по 7.1 устанавливаются нормативными документами или проектом СВ.

7.2 В электронный архив следует вносить значения:

- электропроводности ВФП на выходе системы получения и в петле циркуляции воды (если предусмотрена система хранения);
- температуры ВФП в петле циркуляции.

Рекомендуется архивировать положение клапанов (открыто/закрыто), направляющих кондиционную воду на потребление (в емкость хранения или непосредственно потребителям).

7.3 При использовании установки обратного осмоса в качестве стадии получения ВФП следует контролировать коллоидный индекс воды, подаваемой на установку, с периодичностью не реже одного раза в месяц.

7.4 В режиме онлайн следует контролировать следующие параметры воды:

- общий органический углерод;
- электропроводность;
- температуру;
- давление или расход;
- концентрацию озона (если применено хранение воды под озоном).

7.5 Перечень КИП, обеспечивающих надлежащее функционирование СВ

Ниже приведен минимальный набор КИП для СВ.

7.5.1 Манометры (датчики давления) устанавливаются:

- перед и после каждого элемента или единицы оборудования, принцип работы которых обеспечивается за счет перепада давления (микрофильтры, мембранные элементы, стеки электродеионизации, установки мембранной дегазации);
- после насосных агрегатов, дросселирующих устройств;
- в случае, когда производителям требуется контроль перепада давления или защита по низкому/высокому давлению;
- в точках системы распределения для мониторинга избыточного давления.

Во втором (см. 4.2.2) и третьем (см. 4.2.3) блоках СВ для манометров должны использоваться санитарные мембранные разделители. В первом блоке (см. 4.2.1) применяются обычные санитарно-технические манометры.

7.5.2 Кондуктометры применяют для контроля качества воды и оценки стабильности системы хранения и распределения, а также для контроля процесса обессоливания в установках обратного осмоса, ионного обмена, электродеионизации. На каждой ступени обессоливания воды следует контролировать ее электропроводность.

7.5.3 Датчики и детекторы расхода используют для контроля расхода воды в СВ, в том числе в петлях распределения, а также для обеспечения пропорционального расходу воды дозирования реагентов.

7.5.4 Датчики температуры, термометры используются для мониторинга процесса подготовки воды (наблюдение за температурой продукта, исходной воды, работы теплообменного оборудования), а также для проведения контроля тепловой санитарной обработки системы.

7.6 Контрольно-измерительные приборы, используемые в СВ, подлежат поверке (калибровке) в установленном порядке [7].

Измерение величин, не внесенных в «Перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства средств измерений» [8], может выполняться с помощью приборов, прошедших калибровку в не аккредитованных лабораториях и не внесенных в реестр средств измерений Российской Федерации.

Контроль нахождения технологических параметров в пределах допустимых пороговых значений может выполняться с помощью детекторов [9]. Калибровка детекторов может выполняться по поверенному или калиброванному прибору.

Примечание — Детектор: техническое средство или вещество, которое указывает на наличие определенного свойства объекта измерения при превышении порогового значения соответствующей величиной (см. [9], пункт 6.14).

8 Проектирование системы получения, хранения и распределения воды фармацевтического применения

Настоящим стандартом конкретизируется, что требование ГФ РФ к способам получения ВФП распространяется только на второй (см. 4.2.2) и третий (см. 4.2.3) блоки СВ.

8.1 Требования к проектным решениям СВ, а также системы хранения и распределения ВФП приведены в 4.3.

8.2 В системах хранения и распределения воды должны быть предусмотрены меры, обеспечивающие поддержание качества воды (варианты систем приведены в приложении Д), в том числе:

- использование теплообменных аппаратов для обеспечения термической санации и поддержания температуры воды не выше 25 °С (режим холодного хранения для ВО) или не ниже 65 °С (режим горячего хранения для ВО и ВДИ) в самой удаленной точке системы;
- использование УФ-излучателей в потоке воды и/или в резервуарах хранения;
- использование озона для хранения воды и системы разрушения озона ультрафиолетом;
- использование ультрафильтрационных мембран в контуре хранения в режиме тангенциального фильтрования;
- использование ультрачистых ионообменных смол для поддержания качества воды на предельно чистом уровне, совместно с УФ-излучателями на длине волны 185 нм и микрофильтрами для улавливания осколков смолы (0,45—0,22 мкм), а также инертной среды азота для предотвращения загрязнения воды углекислотой атмосферы. При таком исполнении следует отдавать предпочтение как материалу системы инертным фторопластам соответствующей чистоты.

8.3 Системы хранения и распределения должны включать в себя резервуар (может отсутствовать, если вся вода потребляется в момент получения, а избыток направляется в голову системы получения), насосный агрегат, один или несколько циркуляционных контуров (петель), арматуру, пробоотборную арматуру, арматуру к потребителю, набор КИП (датчик давления, кондуктометр, расходомер, прибор для измерения ООУ). К системе должны быть применимы требования, изложенные в 4.3. В приложении Д приведены варианты схем хранения и распределения, приведенный перечень не является ограничительным.

8.4 Внутренние поверхности емкостей и трубопроводов, выполненных из стали, должны иметь шероховатость *Ra* не более 0,8 мкм, участки сварных швов должны иметь шероховатость не более 1,6 мкм, для пластика — не более 0,1 мкм.

8.5 Емкость хранения следует снабжать душирующим устройством для обеспечения орошения всей ее внутренней поверхности, за исключением случая работы системы хранения под озоном.

8.6 В случае организации горячего хранения должна быть предусмотрена защита емкости от деформации при остывании (с помощью защитных устройств или сама емкость должна выдерживать вакуумирование).

8.7 Насосные агрегаты, используемые в системах хранения и распределения ВФП, находящихся под озоном или в системах горячего хранения, должны быть выполнены из устойчивых материалов (см. 5.3), иметь гигиеническое подключение, возможность полного дренирования и не выделять в воду частицы из торцевых уплотнений (в случае использования насосов с уплотнением). Резервные насосы должны находиться постоянно в работе.

8.8 Система холодного хранения/распределения ВФП должна иметь теплообменники для поддержания температуры воды не выше 25 °С (рекомендованное значение 15 °С—20 °С).

8.9 При разборе ВФП допускается кратковременное (до 30—60 мин) автоматическое перекрытие трубопровода возврата воды для обеспечения потребителей водой, с дальнейшим открытием возврата на время прохождения трехкратного объема воды в тупиковом участке трубопровода, но не менее 30 с.

8.10 Дыхательные фильтры, устанавливаемые на емкостях хранения, в случае горячего хранения и/или термической санации следует предусматривать с рубашками обогрева во избежание их намокания и блокировки.

9 Эксплуатация и техническое обслуживание системы водоподготовки

9.1 Планово-предупредительный ремонт

Планово-предупредительный ремонт следует проводить в соответствии с планом-графиком ремонтов. Он должен:

- учитывать техническое состояние всей СВ;
- содержать операции технического обслуживания, их характер, частоту и продолжительность, методы контроля;
- обеспечивать учет запасных, быстроизнашивающихся и критических частей, а также их восполнение;
- предусматривать статистическую оценку надежности и стоимость обслуживания СВ в целом и каждой единицы оборудования, если это целесообразно;
- содержать показатели, пригодные для оценки его эффективности.

9.2 Система документации, поддерживающая эксплуатацию и техническое обслуживание СВ

Система СВ должна включать контроль оборудования и приборов для технического обслуживания и ремонта и соответствующую документацию (приложение Е).

9.2.1 Система документации должна включать в себя:

- порядок обнаружения и исправления технических или организационных отклонений;
- организацию работы с субподрядчиками, отслеживание и контроль предоставления услуг;
- организацию работы с документами;
- порядок технического обслуживания, контроля и испытаний;
- план обучения персонала и порядок допуска к выполнению работ;
- порядок проверки выполнения плана обеспечения качества и его актуализации;
- контроль за эксплуатацией и техническим обслуживанием.

9.2.2 Следует проводить регулярные проверки, чтобы получать необходимую обратную связь. Например:

- еженедельный контроль позволяет отслеживать ключевые события, произошедшие за неделю, а также реализованные действия;
- ежемесячный контроль позволяет оценивать параметры и события, связанные с потреблением ресурсов, частотой отказов, аварийными сигналами, инцидентами. Это позволяет также проверять выполнение графика технического обслуживания и выполнять корректирующие действия;
- ежегодный контроль позволяет подводить итог работ по контролю и техническому обслуживанию с указанием отклонений, оценить затраты и разработать план повышения надежности на следующий год.

9.2.3 Техническое обслуживание систем водоподготовки следует проводить согласно инструкции по техническому обслуживанию и графикам технического обслуживания с документальным оформлением его фактического проведения (например, в журнале технического обслуживания).

9.2.4 Инструкции по техническому обслуживанию должны включать в себя перечень работ по техническому обслуживанию, количественные требования, периодичность, состав приборов и инструментов, исполнителей. Составляют инструкции уполномоченные подразделения предприятия, эксплуатирующие СВ.

Графики технического обслуживания должны быть оформлены в календарном плане с указанием выполняемых работ. Аналогично должны быть оформлены графики калибровки (поверки) контрольно-измерительных приборов.

9.2.5 Инструкции или другая документация должны регулярно пересматриваться. Все необходимые записи следует вести регулярно по установленной форме.

9.2.6 Инструкции по техническому обслуживанию должны предусматривать работу персонала согласно чек-листам, которые содержат перечень запланированных работ на смену, сутки, неделю или на другие, удобные для предприятия интервалы.

9.2.7 Ежедневный осмотр должен включать, как минимум:

- проверку состояния системы автоматизации на наличие сообщений (аварии, предупреждения);
- визуальный осмотр системы (отпотевания, протечки, посторонние шумы, не характерные состояния системы);

- регистрацию основных параметров работы системы (температура, давление в трубопроводах, перепады давления на фильтрах, значения расходов), отбор проб (жесткость, свободный хлор, электропроводность и pH), проверку функционирования дозаторов и состояния сенсоров: датчиков температуры, электропроводности, pH, ОВП, общего органического углерода. Также должны фиксироваться параметры, прямо или косвенно указывающие на состояние системы водоподготовки;

- контроль и загрузку реагентов в расходные баки (дозирующих станций), досыпку таблетированной соли для регенерации умягчителей до рабочих уровней, контроль оперативного запаса реагентов.

9.2.8 После проведения контроля и оформления результатов в виде записей по 9.2.5, 9.2.7 должны быть предусмотрены мероприятия по устранению обнаруженных отклонений. Отклонения могут устраняться оперативно или согласно плану.

9.3 Техническое обслуживание СВ на основе прогноза

При организации технического обслуживания СВ следует не ограничиваться выполнением плановых работ. Могут предусматриваться дополнительные работы или более частый контроль на основе данных о надежности с целью прогнозирования отказов или, наоборот, может увеличиваться периодичность работ на основе анализа надежности.

9.4 Замена расходных материалов и быстроизнашивающихся частей

9.4.1 Замена расходных материалов должна быть организована по графику (плану) и внепланово по результатам диагностики или мониторинга, или на основании результатов прогнозирования.

9.4.2 При осуществлении замены расходного материала необходимо вести записи, в которых следует указывать состояние заменяемого компонента. Например, при замене картриджей фильтров следует отмечать, был ли фильтр деформирован, насколько интенсивные были отложения, рекомендуется приложить фото. Эти данные следует использовать для корректировки сроков замены в бóльшую или меньшую сторону.

9.4.3 При внеплановой замене расходного материала необходимо выявить вероятную причину, зафиксировать состояние, при необходимости провести более глубокий анализ причин уменьшения сроков эксплуатации. Оценить риски по влиянию несвоевременной замены на стабильность работы СВ в целом. При необходимости принять решение об изменении плана замен расходных материалов.

9.4.4 Замена быстроизнашивающихся частей должна быть организована по графику (плану) и внепланово по результатам диагностики или мониторинга или на основании результатов прогнозирования по 9.4.

9.4.5 Как правило, замена быстроизнашивающихся частей происходит по плану, т. к. замена не связана с критической потерей ресурса. К быстроизнашивающимся частям относят уплотнения, прокладки, гибкие полимерные трубки, мембраны гидроаккумуляторов, шланги, резьбовые фитинги, хомуты, манометры, лампы, полимерные изделия, подвергающиеся нагрузке или подверженные загрязнению трудноудаляемыми образованиями (шланги, трубки).

9.4.6 Быстроизнашивающиеся части не подлежат ремонту или восстановлению.

9.4.7 Обслуживание КИП, включая калибровку (поверку), должно вестись согласно плану, внеочередное обслуживание возможно на основании мониторинга или на основании результатов прогнозирования.

9.4.8 Датчики ОВП, pH или прямого измерения концентрации свободного хлора должны быть установлены в ячейке, пригодной для визуальной оценки их состояния (налет, посторонние частицы, комки), в противном случае их профилактическую очистку необходимо вести два раза в неделю. Если ячейки прозрачные — один раз в 3 нед. Калибровку или настройку (в зависимости от местоположения прибора, см. 7.1) следует выполнять один раз в 3 нед, если чаще не указано производителем оборудования.

9.4.9 Необходимо иметь сменный комплект откалиброванных (настроенных) по стандартным растворам электродов для измерения pH/ОВП, всегда готовых к работе. Рекомендуется один раз в 1—2 мес осуществлять ротацию электродов со сменным комплектом, выбраковывая нестабильные электроды.

9.4.10 Факт замены расходных материалов должен быть задокументирован. Следующие виды расходных материалов должны меняться с заданной периодичностью:

- засыпаемые среды, кроме активированного угля, заменяются после осмотра на предмет комкования, наличия осколков зернистой загрузки, общего достаточного количества фильтрующей среды;

- активированный уголь заменяется по данным микробиологического контроля, но не реже одного раза в 6 мес или после простоя более 7 сут;

- мембраны обратного осмоса меняются по данным наблюдения за электропроводностью и оценки нормированной селективности, успешности проведения процедур химической очистки. Если после очистки наблюдается падение селективности более чем на 30 % к исходной селективности, то требуется замена мембран. Процесс замены мембран должен сопровождаться составлением карты установки мемМЭ, где схематически изображают расположение МЭ от входа к выходу и указывают их тип и серийные номера;

- микрофильтры 5 мкм рекомендуются к замене при превышении значения перепада давления 1,2 бара. Рекомендуется использовать гофрированные фильтроэлементы, т. к. на них более четко проявляется перепад давления в отличие от вспененных или намотанных;

- микрофильтры 0,22/0,45 мкм заменяют согласно инструкции производителя и согласно циклам стерилизации, но не реже одного раза в год;

- ультрафильтрационные мембраны заменяют согласно инструкции производителя, кроме того, один раз в год выполняется проверка на целостность (см. приложение Ж). Полимерные мембраны могут находиться в эксплуатации не более трех лет, керамические — не более 10 лет.

9.5 Ввод в эксплуатацию СВ

9.5.1 После ввода в эксплуатацию системы водоподготовки необходимо документально зафиксировать начальные параметры работы СВ. Это позволит в процессе эксплуатации СВ в случае отклонения от заданных спецификаций увеличить достоверность выявленных причин отклонений от спецификации.

9.5.2 Следующие начальные параметры системы должны быть зафиксированы: ионный состав исходной воды, электропроводность, pH, содержание свободного хлора, общий органический углерод (или химическое потребление кислорода), а также после каждой ступени водоподготовки, если она влияет на эти параметры.

9.5.3 При загрузке зернистых засыпок в фильтры следует задокументировать количество засыпки каждого вида, ее тип и дату загрузки. Установка мембран должна сопровождаться картой установки мембранных элементов с указанием серийных номеров каждого элемента и их взаимного расположения.

9.5.4 Если система получения ВФП и/или система хранения и распределения выполнена из нержавеющей стали, то перед вводом в эксплуатацию должна быть проведена ее пассивация, а успешность доказана.

9.6 Простои системы водоподготовки (периоды, в которые отсутствует потребление воды)

9.6.1 На предприятии должен быть разработан график остановов СВ, подготовленный график должен ежегодно уточняться и включать резерв на непредвиденные простои. На основании графика простоя формируется запас расходных материалов, реагентов для вывода в простой системы и запуска в рабочий режим. Формируется нагрузка на лабораторию для проведения внеочередного пробоотбора после выхода из простоя.

9.6.2 Не допускается обесточивать СВ на период простоя, даже если дата начала использования ВФП не известна. В случае длительного обесточивания (более 8 часов), возможно потребуется повторный ввод в эксплуатацию и замена всех засыпных сред.

9.6.3 Если в СВ отсутствует циркуляция получаемой воды в периоды простоя, в установках, составляющих СВ, рекомендуется предусмотреть режим промывки, активизирующийся при простое и сбрасывающий воду. Типичное время между промывками 20—30 мин, длительность промывки выбирается исходя из условия вытеснения порции воды, по объему равной объему содержащейся в СВ воды.

9.6.4 Системы хранения и распределения должны эксплуатироваться без остановки. В случае вынужденной остановки следует выполнять техническое обслуживание (см. 9.6.1, 4.4.2.14).

9.6.5 Для каждой установки СВ должен быть разработан регламент подготовки оборудования к длительной остановке (простой, консервация) и вывода его из остановки.

10 Аттестация системы водоподготовки

10.1 Типовыми стадиями проведения аттестации (испытания) систем водоподготовки являются:

- задание на разработку системы водоподготовки (спецификация требований пользователя — СТП или задание проектной организации). Требования к помещениям, оборудованию и инженерным

системам, используемым для производства лекарственных препаратов, и к процессам производства лекарственных препаратов необходимо определять в спецификации требований пользователя и/или функциональной спецификации. Элементы качества, имеющие существенное значение, необходимо предусматривать на данной стадии, а любые риски для качества снижать до приемлемого уровня;

- аттестация проектной документации (Design Qualification, DQ) — документальное подтверждение того, что проект производства (помещения, системы, оборудования) выполнен в соответствии с задачей на проектирование, в соответствии с национальным законодательством, правилами надлежащей практики и настоящего стандарта;
- приемо-сдаточные испытания на предприятии-изготовителе;
- пусконаладочные испытания на месте эксплуатации.

10.2 Проверка документации и отдельные испытания могут быть проведены в ходе приемо-сдаточных испытаний на предприятии-производителе или на других стадиях производства оборудования без необходимости их повторного проведения на площадке заказчика в ходе пусконаладочных испытаний, при условии подтверждения изготовителя об отсутствии влияния испытаний на функциональность оборудования после его транспортировки и монтажа.

10.3 В состав пусконаладочных испытаний входят:

- аттестация в построенном состоянии (Installation Qualification, IQ) — документальное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или измененных) выполнен в соответствии с проектом;
- аттестации в оснащенном состоянии (Operation Qualification, OQ) — документальное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленное или модифицированное) функционируют в соответствии с установленными требованиями (критериями приемлемости) во всех режимах работы;
- аттестация в эксплуатируемом состоянии (Performance Qualification, PQ) — выполняется после успешного завершения аттестации в построенном и оснащенном состояниях. Аттестация системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения выполняется с целью демонстрации устойчивой и надежной эксплуатации. Подтверждение надежности и безопасности систем получения, хранения и распределения воды фармацевтического назначения при эксплуатации в течение длительного периода осуществляется в три этапа (рекомендуемые значения):

этап 1 (PQ-1) — проводится в течение двух недель, после успешного завершения аттестации в оснащенном состоянии (OQ);

этап 2 (PQ-2) — проводится в течение двух недель, после успешного завершения первого этапа аттестации в эксплуатируемом состоянии (PQ-1);

этап 3 (PQ-3) — проводится в течение одного года, после успешного завершения второго этапа аттестации в эксплуатируемом состоянии (PQ-2).

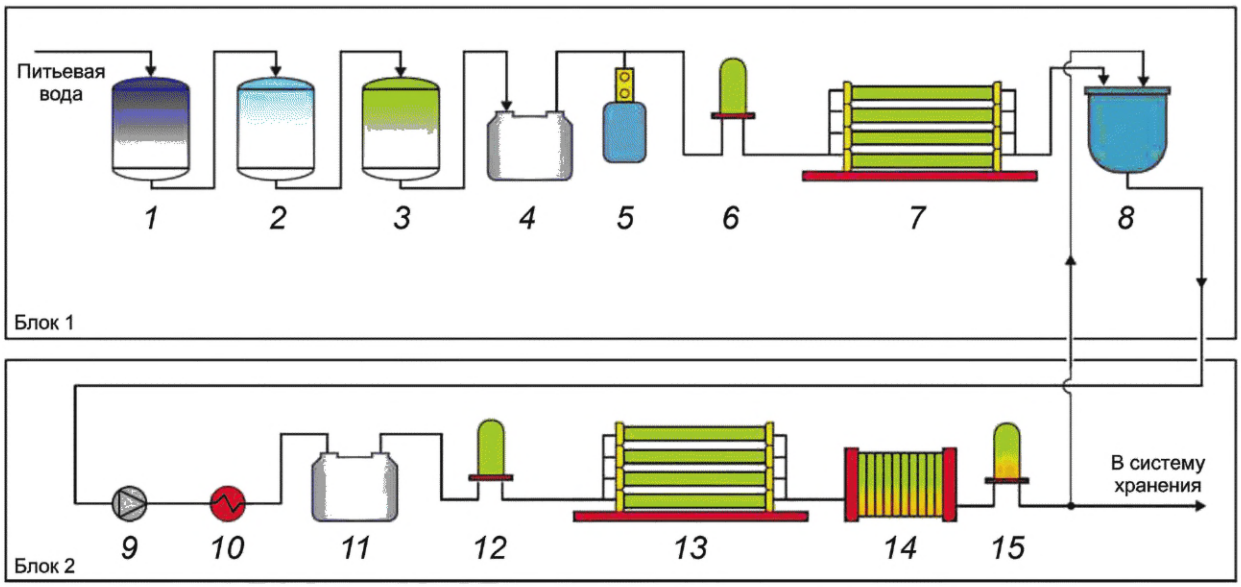
Стандартный комплект документации по аттестации (испытаниям) систем водоподготовки должен содержать: программу (план) аттестации, протокол аттестации, содержащий инструкции и критерии приемлемости, и отчет о проведении аттестации (испытаний).

Приложение А
(обязательное)

Схемы организации предварительной подготовки и получения воды фармацевтического применения

А.1 Примеры схем организации подготовки воды питьевой с откорректированным составом и получения ВФП

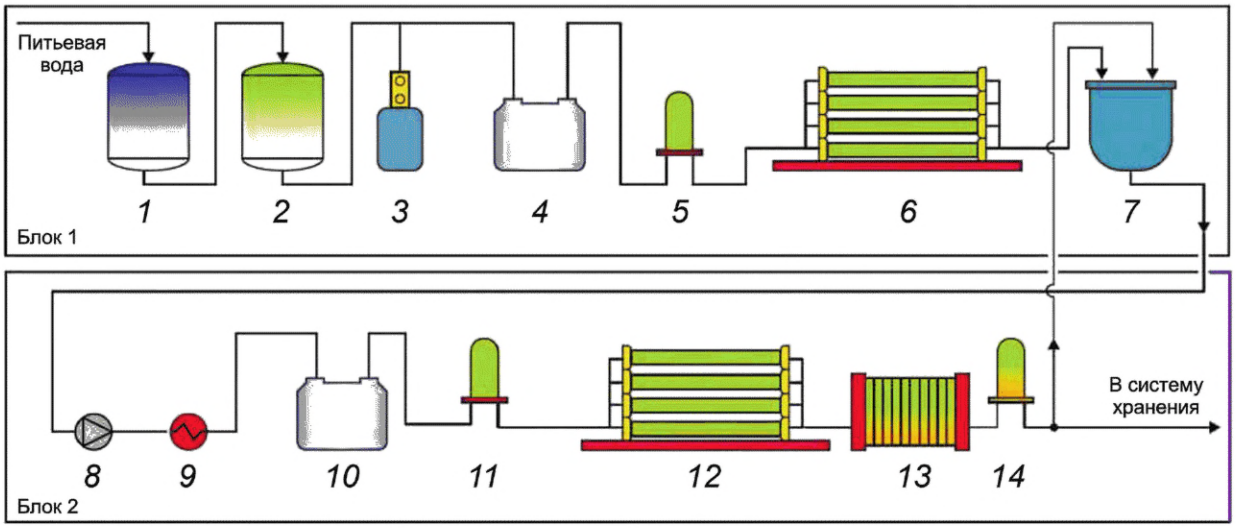
А.1.1 На рисунке А.1 приведена схема получения ВФП мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с откорректированным составом (см. 4.1.1), блок 2 — систему получения ВФН (см. 4.1.2).



1 — фильтр с зернистой загрузкой для удаления взвешенных веществ; *2* — фильтр-умягчитель; *3* — угольный фильтр; *4, 11* — УФ-лампа проточного типа; *6, 12* — механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; *5* — станция дозирования щелочи; *7, 13* — установка обратного осмоса (одно- или двухступенчатая); *8* — емкость питьевой воды с откорректированным составом; *9* — насосная установка; *10* — охлаждающий теплообменник; *14* — установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с *13*); *15* — финишный ультрафильтр (для получения ВДИ)

Рисунок А.1 — Пример схемы получения ВФП

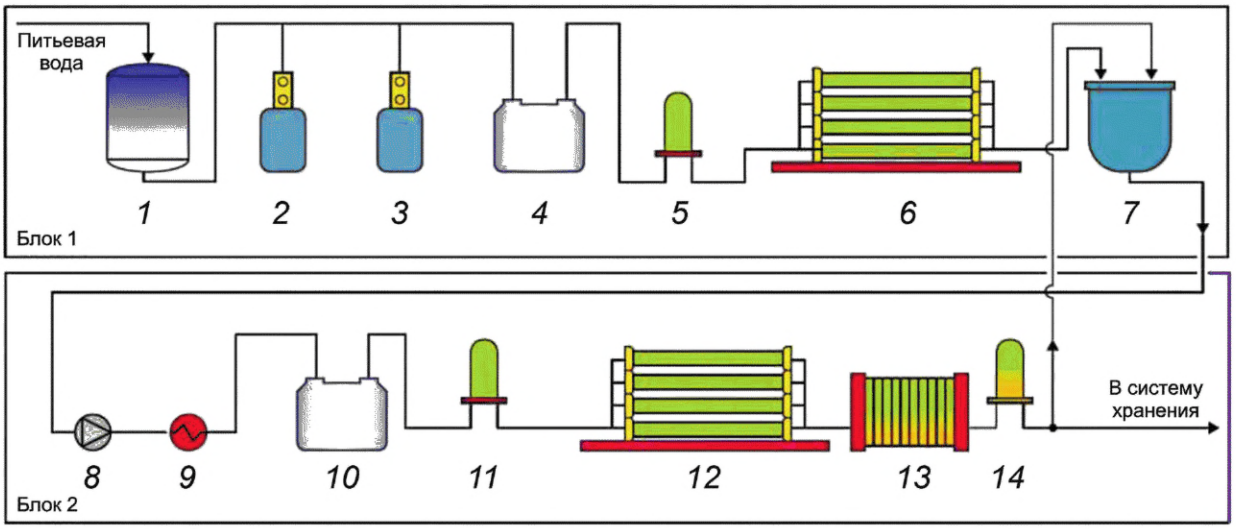
А.1.2 На рисунке А.2 приведена схема получения ВФП мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с откорректированным составом (см. 4.1.1), отличающуюся отсутствием фильтра-умягчителя, вместо которого организовано дозирование антискаланта *3*. Блок 2 представляет собой систему получения ВФП (см. 4.1.2).



1 — фильтр с зернистой загрузкой для удаления взвешенных веществ; *2* — угольный фильтр; *3* — станция дозирования ингибитора отложений (антискалант); *4, 10* — УФ-лампа проточного типа; *5, 11* — механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; *6, 12* — установка обратного осмоса (одно- или двухступенчатая); *7* — емкость питьевой воды с откорректированным составом; *8* — насосная установка; *9* — охлаждающий теплообменник; *13* — установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с *12*); *14* — финишный ультрафильтр (для получения ВДИ)

Рисунок А.2 — Пример схемы получения ВФП с дозированием антискаланта

А.1.3 На рисунке А.3 приведена схема получения ВФП мембранными методами в системе с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с откорректированным составом (см. 4.1.1), отличающуюся отсутствием фильтров умягчения и угольного, вместо которых организовано дозирование антискаланта *2* и метабисульфита натрия *3*, блок 2 — систему получения ВФП (см. 4.1.2).

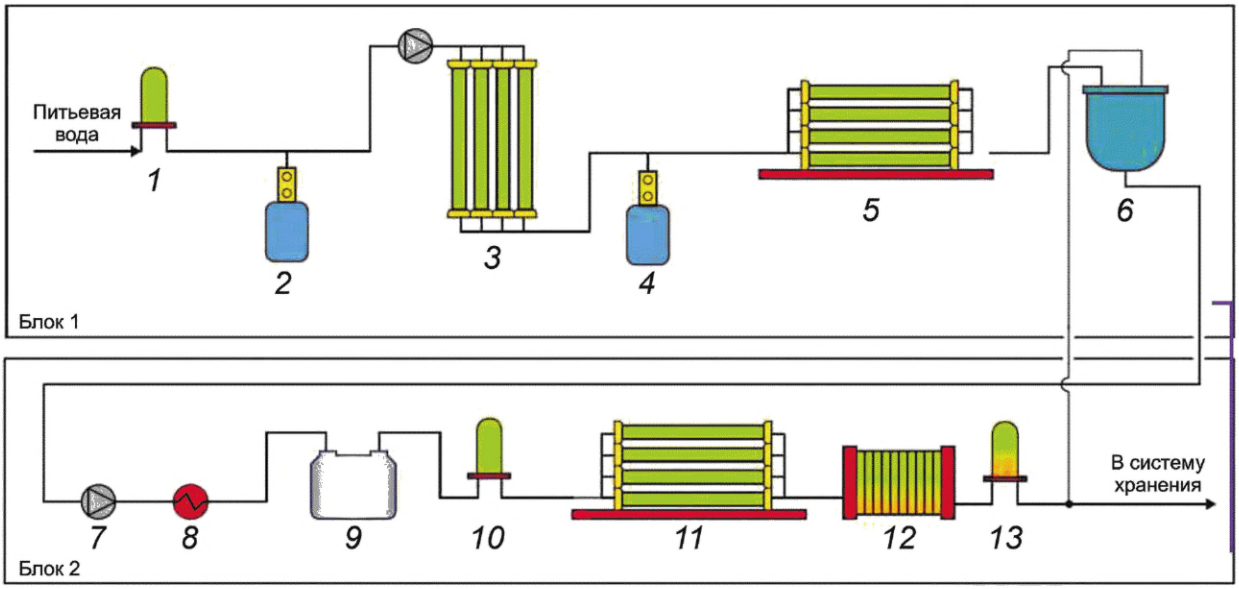


1 — фильтр с зернистой загрузкой для удаления взвешенных веществ; *2* — станция дозирования ингибитора отложений (антискалант); *3* — станция дозирования метабисульфита натрия; *4, 10* — УФ-лампа проточного типа; *5, 11* — механический фильтр с рейтингом не хуже 5 мкм; *6, 12* — установка обратного осмоса (одно- или двухступенчатая); *7* — емкость питьевой воды с откорректированным составом; *8* — насосная установка; *9* — охлаждающий теплообменник; *13* — установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с *12*); *14* — финишный ультрафильтр (для получения ВДИ)

Рисунок А.3 — Пример схемы получения ВФП с дозированием реагентов: антискаланта и дехлорирующего агента

А.1.4 На рисунке А.4 приведена схема получения ВФП мембранными методами с циркуляцией. Блок 1 представляет собой систему получения питьевой воды с откорректированным составом (см. 4.1.1), отличающуюся полным отсутствием классических засыпных фильтров, вместо которых работает установка ультрафильтрации (может

быть выполнена в моноблочным дизайне с установкой обратного осмоса). Такая схема обеспечивает максимальную защиту от микробиологической контаминации блока 2 системы получения ВФП (см. 4.1.2), но требует контроля остаточной концентрации галогенметанов и хлораминов.



1 — фильтр-сетка 90—150 мкм; *2* — станция дозирования гипохлорита натрия/метабисульфита натрия; *3* — установка ультрафильтрации; *4* — станция дозирования метабисульфита натрия/ингибитора солевых отложений; *5, 11* — установка обратного осмоса; *6* — емкость питьевой воды с откорректированным составом; *7* — насосная установка; *8* — охлаждающий теплообменник; *9* — УФ-лампа проточного типа; *10* — механический фильтр с размерами пор не более 5 мкм; *12* — установка электродеионизации воды (может быть совмещена в одно изделие с *11*); *13* — финишный ультрафильтр (для получения ВДИ)

Рисунок А.4 — Пример схемы получения ВФП. Интегрированная мембранная система

А.1.5 Следует учитывать, что на рисунках А.1—А.4 показано не все вспомогательное оборудование. Например, важным этапом обработки воды в блоке 2 является удаление углекислоты перед установкой обратного осмоса, которое может осуществляться на модулях мембранной дегазации или путем дозирования щелочи до pH 8—8,3. Такой прием позволяет повысить электрическое сопротивление воды за счет связывания углекислоты в ионную форму (гидрокарбонаты) и последующего их улавливания на мембранах обратного осмоса.

А.1.6 На рисунках А.1—А.4 на последней стадии присутствует ультрафильтр, однако он может находиться и в системе хранения и распределения (см. приложение Д).

А.1.7 Для блока 1, изображенного на рисунках А.1—А.4, тепловая санация избыточна. Для блока 2, изображенного на рисунках А.1—А.4, может быть предусмотрена тепловая санация контура, включая емкость обратноосмотической воды. Также для этого контура следует отдавать предпочтение непрерывной циркуляции воды, для чего должна быть предусмотрена арматура и теплообменный аппарат для поддержания температуры ниже 25 °С.

А.1.8 В случае идентификации рисков повышенной микробной нагрузки во входной питьевой воде (протяженные, устаревшие, не нагруженные водопроводные сети, фактическое не соответствие качеству питьевой воды) следует предусматривать дозирование хлор-содержащих реагентов (гипохлорит натрия, оксид хлора), озонирование и другие доступные технологии дезинфекции питьевой воды, при этом деактивация дезинфицирующих средств должна происходить до момента ее попадания на мембраны обратного осмоса.

А.2 Контроль работы этапов очистки воды

Каждый этап водоподготовки должен контролироваться только по параметрам, по которым прогнозируется улучшение; например, при умягчении должна уменьшаться общая жесткость, при обезжелезивании — содержание железа, на угольном фильтре, предназначенном для дехлорирования — активный хлор. Кроме случаев, когда определение дополнительных параметров характеризует эффективность основного процесса. Например, после умягчителя кроме остаточной жесткости можно контролировать прирост хлоридов, который косвенно свидетельствует о корректности процесса регенерации ионита. Однако, ни одна из перечисленных выше стадий не предназначена для улучшения микробиологических показателей, их уровень фиксируется и, при необходимости, для соблюдения приемлемого уровня микробиологической нагрузки, для обеспечения надлежащей работы последующих ступеней очистки предусматриваются дополнительные меры, например, устанавливают проточные УФ-лампы, проводят периодическое шоковое дозирование биоцидов и прочие мероприятия.

Приложение Б
(обязательное)

Критерии идентификации застойных зон

Б.1 Тупиковые участки труб и отводы

Б.1.1 Тупиковые участки труб и отводы, где отсутствует движение воды, характеризуются соотношением L/d, где L — длина отвода от внутренней поверхности перпендикулярно направлению потока, а d — внутренний диаметр отвода.

Б.1.2 При установке клапанов параметр L следует измерять до точки уплотнения клапана. Практика показывает, что значение $L/d \leq 2$ препятствует возникновению застойных зон. Размеры и форма отвода также важны для определения того, может ли его наличие способствовать формированию застойной зоны.

Б.1.3 При турбулентном потоке через основной трубопровод отвод, удовлетворяющий условию $L/d \leq 2$, не может оказаться тупиковым участком. Направленность отвода так же имеет важное значение для формирования застойной зоны. Отвод должен быть ориентирован так, чтобы избежать застойной зоны (например, вертикальный отвод с $L/d \leq 2$ может привести к застойному участку с захваченным и удерживаемым газом или мусором монтажа системы).

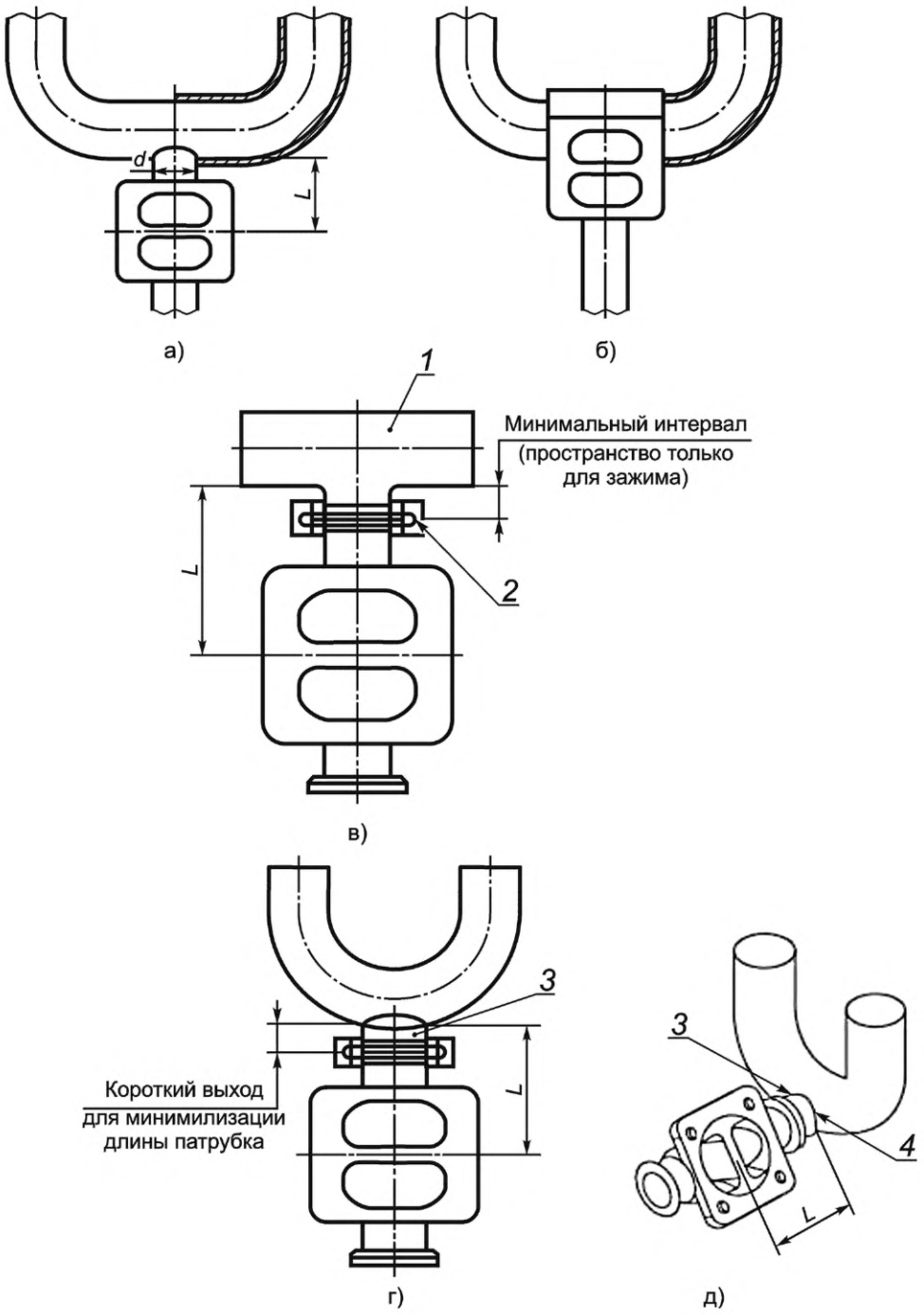
Б.1.4 При существующих в настоящее время технологиях конструирования для систем ВФП значение $L/d \leq 2$ вполне достижимо. Также можно достичь выполнения условия $L/d \leq 2$ при использовании кластерных, блочных и многопортовых клапанов. Однако это может быть недостижимо для некоторых других типов оборудования.

Б.1.5 Рекомендуемое значение $L/d \leq 2$ не должно рассматриваться как требование, но нужно стремиться к исключению отводов с характеристикой $L/d > 2$. Решение соблюсти эту рекомендацию или сделать исключение возлагается на производителя и проектировщика системы. Значение $L/d \leq 2$ может быть невозможно для угловых клапанов, размещенных на тройниках, и клапанов, размещенных в точках потребления [как показано на рисунках Б.1 а), в), г), д)]. Для такого соотношения размеров трубопровода и клапана, когда $L/d = 2$ не может быть обеспечено с использованием этих конфигураций, для достижения нужного соотношения следует использовать особую конструкцию запорного клапана [см. рисунок Б.1 б)].

Б.1.6 Правила 3D и 2D формулируются исходя из соотношений, приведенных в Б.1.1:

если $L/d \leq 2$, то выполняют правило 2D;

если $L/d \leq 3$, то выполняют правило 3D.



1 — типичный короткий тройник; *2* — патрубок; *3* — патрубок (может быть полного или укороченного размера); *4* — тангенциальный боковой слив для дренажа

Рисунок Б.1 — Приемлемая конструкция точек потребления

Приложение В
(обязательное)

Критерии устойчивой работы системы водоподготовки

В.1 Сведения, подлежащие анализу для выявления рисков в СВ

В.1.1 Минимальный перечень:

- состав исходной питьевой воды;
- производительность СВ;
- вместимость резервуаров, степень их загрузки;
- пиковое и среднее потребление воды (времена простоя);
- резервные мощности, схема их использования;
- требования к обслуживанию, время простоя СВ;
- частота и метод санации;
- влияние других существующих СВ (если применимо).

В.1.2 Для более глубокого анализа рисков, возникающих при эксплуатации СВ, следует обращать внимание на следующие факторы:

- время восстановления после сбоя;
- планируется ли будущее расширение СВ;
- какие приняты подходы профилактического обслуживания;
- доступна ли система в любое время или есть технологические перерывы;
- как часто фиксируются отключения системы (запланированные и нет). Отключения должны быть ограничены по количеству и продолжительности;
- оборудован ли завод и обучен ли персонал для надлежащего обращения с химическими реагентами, предусмотренными для использования в СВ;
- производство/потребление воды — периодическое или непрерывное;
- производится ли вода для одного продукта или нескольких групп продуктов;
- есть ли ограничения по времени для очистки производственного оборудования.

В.1.3 Для уменьшения риска нестабильной работы СВ следует знать:

- тип источника питьевой воды и характеристику сетей (подземная, поверхностная, протяженность и состояние сетей, хлорируется, озонируется, используется ли теплообменное оборудование, какой в нем теплоноситель и пр.);
- методы водоподготовки, применяемые на водоканале или централизованной станции водоснабжения предприятия;
- колебания качества питьевой воды (связанные с сезоном и техническими операциями на водоканале);
- рекомендуется не ограничиваться протоколами анализа питьевой воды, предоставленными только одной лабораторией или водоканалом. Предпочтительно иметь результаты из двух независимых лабораторий.

В.2 Типичный набор контролируемых параметров питьевой воды (включает, но не ограничивается ими):

- связанный и свободный хлор;
- общий органический углерод или ХПК;
- микроорганизмы (в рамках санитарных правил для питьевой воды), эндотоксины;
- мутность (взвешенные частицы);
- электропроводность;
- pH;
- общая жесткость;
- КИ;
- щелочность;
- ионный состав (магний, кальций, натрий, калий, аммоний, хлориды, сульфаты, нитраты, нитриты, бромиды, стронций, цинк, бор, кремний, фториды, железо, алюминий).

Приложение Г
(обязательное)

Методика измерения коллоидного индекса

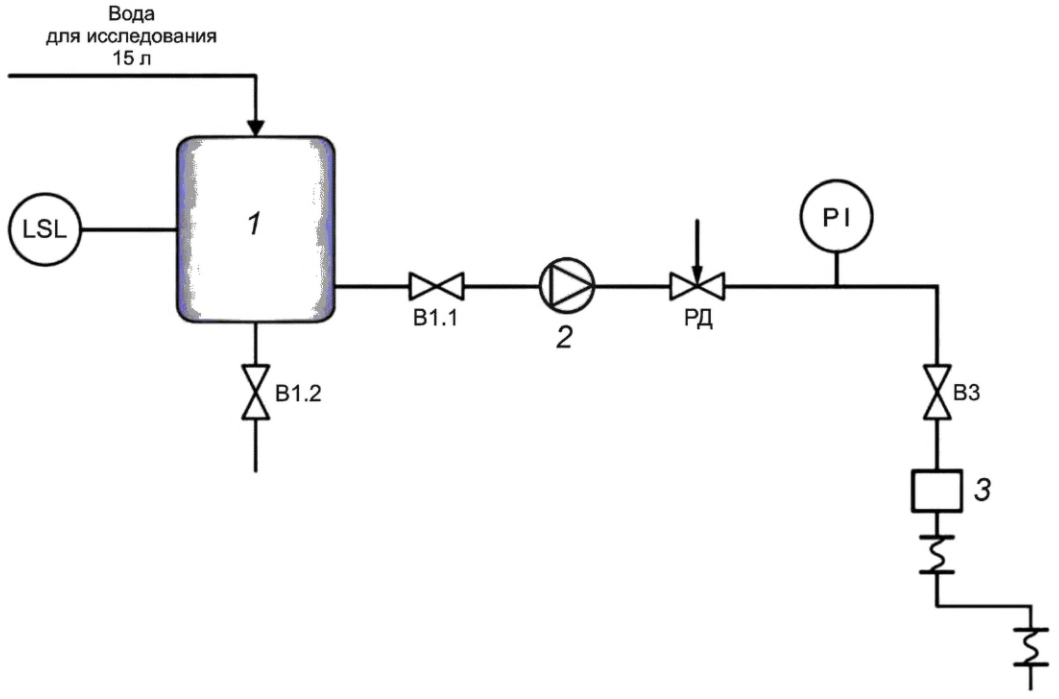
Г.1 Необходимое оборудование:

- мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм диаметром 47 мм для сходимости результатов и возможности взаимного сравнения должны быть использованы мембраны с одинаковыми параметрами: точка пузырька 2,2 бар, удельный поток 60 мл/(мин·см^2), толщина 180 мкм;
- фильтродержатель для фильтра;
- секундомер;
- градуированная емкость на 500 мл;
- термометр для измерения температуры образца воды;
- система получения потока воды с давлением 2,5—3,0 бар с необходимым оборудованием (вентили, манометры и др.) для регулирования давления с точностью 0,1 бар.

Г.2 Сущность метода и измерение

Измерения проводят в три этапа. На первом измеряется время t_1, за которое протекает через фильтр проба воды объемом $V_{пр}$ = 500 мл. Следующий этап фильтрование в течение времени τ; со сбросом воды дренаж (интервалы выбирают из ряда 5, 10, 15 мин). На заключительном этапе измеряется время t_2, необходимое для протекания через фильтр объема $V_{пр}$ = 500 мл. Таким образом КИ показывает относительное падение удельной производительности микрофильтра за время τ.

Г.2.1 На рисунке Г.1 приведена схема установки для измерения КИ.



1 — бак с исследуемой водой; *2* — насос; *3* — фильтродержатель с мембранным фильтром; РД — редуктор; PI — манометр; В1.1, В1.2, В3 — вентили

Рисунок Г.1 — Схема установки для измерения КИ

Перед проведением измерений промывают исследуемой водой все оборудование, для чего ополаскивают два-три раза бак *1* и коммуникации, запуская насос *2* в работу. Перед проведением измерений записывают производителя фильтра и его серийный номер, затем следует залить полный бак *1* тестируемой водой и измерить ее температуру.

Г.2.2 Измерения коллоидного индекса проводят при постоянном давлении на мембранном фильтре *3*. Для поддержания давления на постоянном уровне (2,1 ± 0,1) бар необходимо:

- закрыть вентиль В3;

- включить насос *2* и настроить редуктор РД (либо предохранительный клапан) на поддержание стабильного давления (по показанию манометра PI) на выходе 2,1 бар.

Г.2.3 После установки давления, приступают к измерению коллоидного индекса. Для этого необходимо:

- открыть фильтродержатель *3* и установить в него мембранный фильтр с рейтингом 0,45 мкм (обращаться с фильтром следует очень осторожно во избежание его разрыва, не допуская прикосновения пальцами к поверхности мембранного фильтра; используйте пинцет во время манипуляций);
- убедиться в правильности размещения фильтра и вспомогательных частей фильтродержателя; смочить фильтр водой и плотно закрыть фильтродержатель; кратковременно подать при открытом вентиле В3 в фильтродержатель исследуемую воду для его заполнения, затем закрыть кран и отключить насос, выдержать 5 мин;
- вновь включить насос в работу на закрытый вентиль В3;
- опустить шланг на выходе с фильтродержателя в пустую калиброванную на 500 мл емкость;
- открыть вентиль В3 и начать отсчет времени;
- записать время t_1 (от начала отсчета), необходимое для заполнения емкости 500 мл фильтрованной воды оставить работающей установку;
- через 15 мин (τ) от начала отсчета времени вновь опустить шланг на выходе из фильтродержателя в пустую калиброванную на 500 мл емкость (при низком качестве воды допускается снижать общее время фильтрования до 10 или 5 мин);
- записать время t_2, необходимое для заполнения емкости вторыми 500 мл фильтрованной воды;
- по окончании измерений закрыть вентиль В3 и остановить насос *2*.

Г.3 Расчеты

Коллоидный индекс $КИ_\tau$ рассчитывают по формуле

$$КИ_\tau = \frac{100}{\tau}\left(1 - \frac{t_1}{t_2}\right), \qquad (Г.1)$$

где τ — время протекания пробы воды через фильтр между замером истечения t_1 и t_2; обычно выбирается из ряда 5, 10, 15 мин в зависимости от качества воды;

t_1 — время фильтрации 500 мл воды с начала отсчета, с;

t_2 — время фильтрации 500 мл спустя τ, с.

Г.4 Оформление результатов

Г.4.1 После проведения испытания необходимо записать:

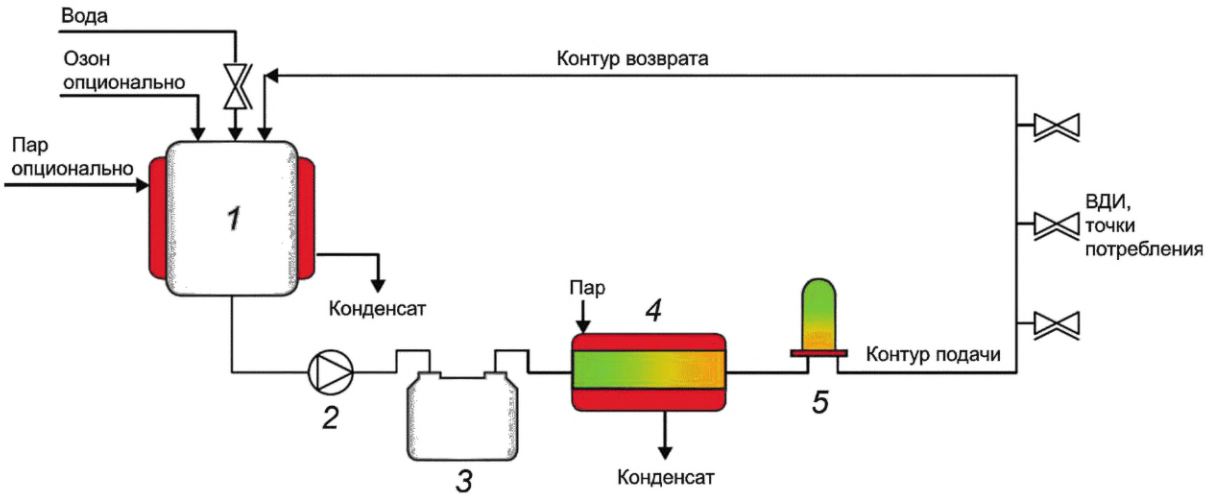
- КИ;
- общее время протекания воды из фильтра (обычно более 15 мин);
- температуру воды до и после испытания;
- производителя и код мембранного фильтра, используемого при испытаниях.

Приложение Д
(рекомендуемое)

Примеры схем систем хранения и распределения воды фармацевтического применения

Д.1 Примеры схем хранения ВФП

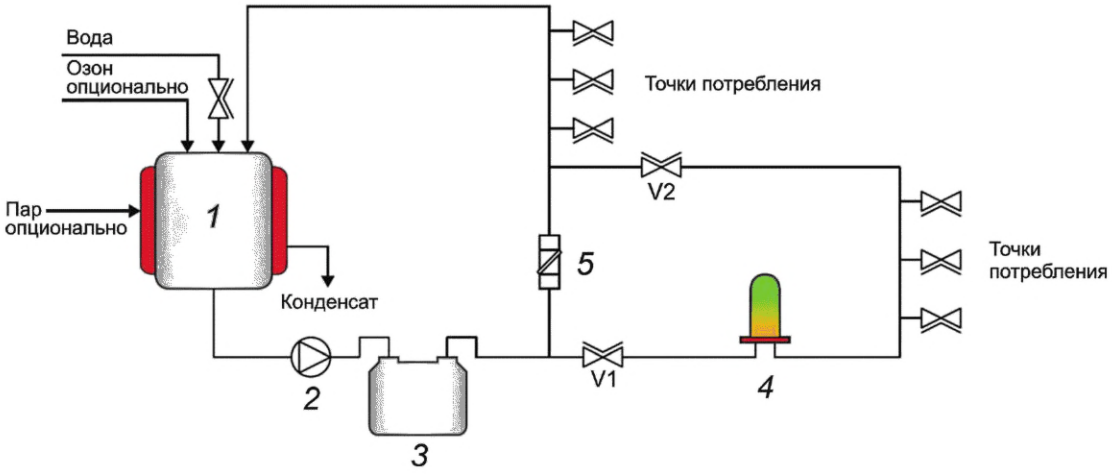
Д.1.1 На рисунке Д.1 приведена схема получения ВДИ из ВО на ультрафильтрационном керамическом элементе со степенью отсечки не хуже 15 кДа, выдерживающем обработку горячей водой. Полученная ВДИ направляется в точки потребления, невостребованный поток возвращается в емкость ВО. Система может функционировать при комнатной температуре (холодное хранение), с периодическими санациями горячей водой или находиться все время в горячем состоянии при температуре от 60 °С. Также возможен вариант хранения в присутствии озона.



1 — емкость воды очищенной; *2* — насос; *3* — УФ-система (опционально); *4* — теплообменник (опционально); *5* — ультрафильтр

Рисунок Д.1 — Система получения ВДИ и хранения ВО

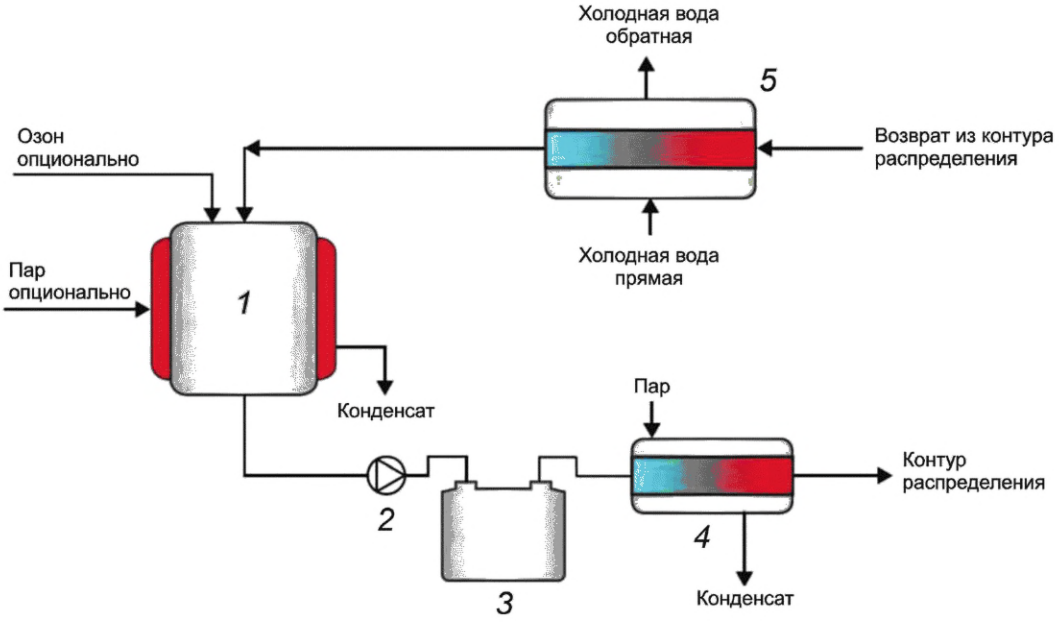
Д.1.2 На рисунке Д.2 приведена схема, аналогичная рисунку Д.1, при этом контур ВДИ выделен в отдельную петлю, что позволяет одновременно потреблять ВО и ВДИ. Представленная схема подразумевает хранение под озоном и периодическую тепловую санацию, однако снабдив контур охлаждающим или греющим теплообменником, возможны варианты захоложенного (менее 5 °С) и горячего хранения (от 60 °С).



1 — емкость воды очищенной; *2* — насос; *3* — УФ-система (опционально); *4* — ультрафильтр; *5* — дроссель

Рисунок Д.2 — Система получения и распределения ВДИ и распределения хранения ВО

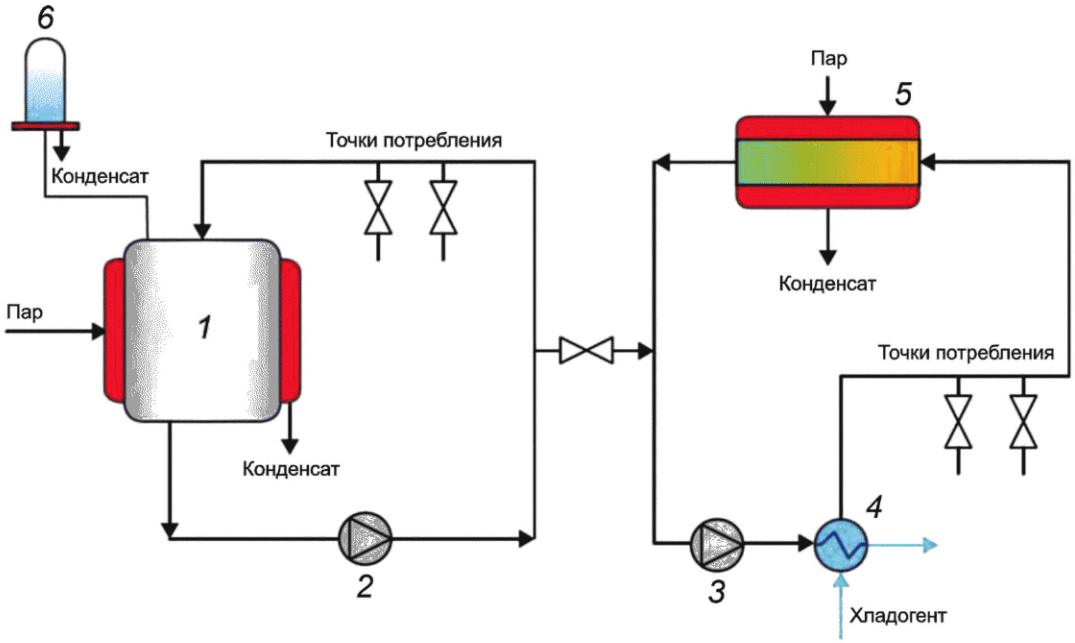
Д.1.3 На рисунке Д.3 приведена схема хранения и распределения ВДИ/ВО (в зависимости от того какая вода подается на наполнение емкости) под озоном. В системе также предусмотрена периодическая тепловая санация. Хранение и потребление происходит при температуре холодного хранения. Для разрушения остаточного озона используется мощная УФ-лампа (см. приложение И).



1 — емкость воды очищенной; *2* — насос; *3* — разрушающая озон УФ-система; *4* — теплообменник для санации; *5* — охлаждающий теплообменник

Рисунок Д.3 — Система хранения и распределения ВДИ/ВО под озоном

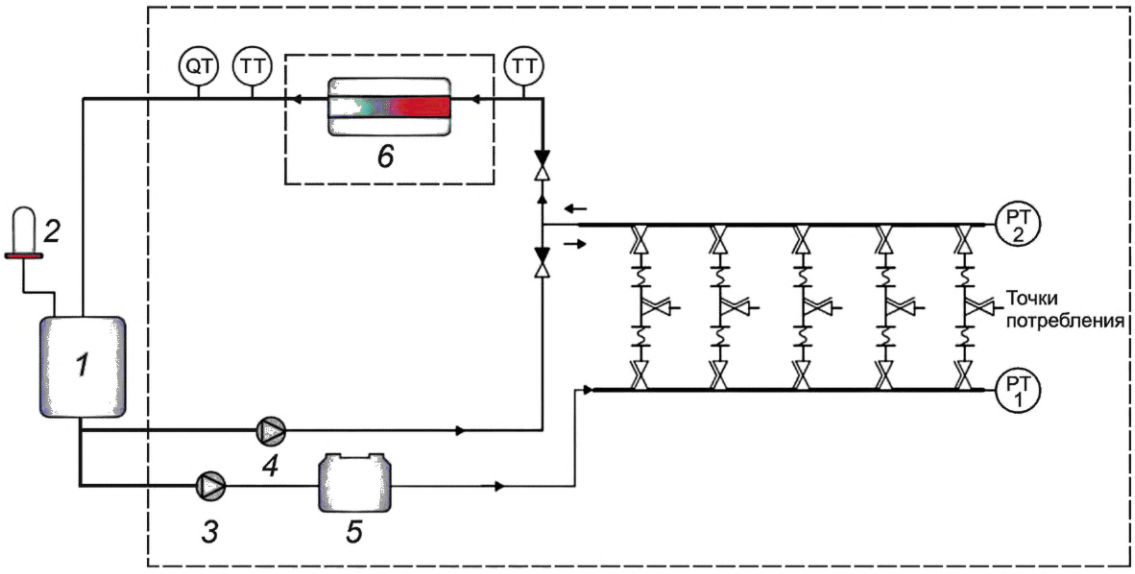
Д.1.4 На рисунке Д.4 приведена схема хранения и распределения ВДИ/ВО (в зависимости от того, какая вода подается на наполнение емкости) с контуром холодного хранения. Хранение и потребление в основной петле происходит в горячем (от 60 °С) виде. В контуре ВФП охлаждается и циркулирует в холодном состоянии (менее 25 °С) пополнение контура происходит из основной петли за счет снижения давления в контуре при раздаче. Периодически охлаждение контура отключают и проводят тепловую санацию с использованием отдельного теплообменника.



1 — емкость воды ВФП; *2* — насос; *3* — насос; *4* — охлаждающий теплообменник; *5* — теплообменник; *6* — фильтр дыхания

Рисунок Д.4 — Система хранения и распределения ВДИ, работающая в горячем режиме, с охлаждаемым контуром ВДИ (охлаждение в моменты потребления)

Д.1.5 На рисунке Д.5 приведена схема хранения и распределения ВДИ/ВО (в зависимости от того, какая вода подается на наполнение емкости) с самобалансирующейся подачей в точки потребления. Хранение и потребление может быть организовано как горячее, так и холодное. В режиме хранения вода циркулирует по двум контурам: с точками потребления и обратной подачи. Во время потребления понижение давления в коллекторе (по датчику PT2) компенсируется вторым насосом, таким образом потоки воды направляются в точки потребления с двух сторон. Так удается обеспечить потребителей значительной подачей воды с возможностью 100 % одновременной подачи ВФП без снижения давления, когда это необходимо, при этом диаметр гибких распределительных трубок от 6 до 20 мм обеспечивает практически любую потребность одной точки потребления. При такой организации распределения ВФП удается снизить номинальный диаметр трубы в 2 раза по сравнению с классической системой распределения. Ключевым элементом предложенной системы распределения являются армированные трубки (шланги), выполненные из PTFE или аналогичного инертного перфторированного материала с гигиеническими подключениями по концам типа Tri-Clamp.



1 — емкость ВФП; *2* — фильтр дыхания; *3* — насос; *4* — насос; *5* — УФ-лампа; *6* — теплообменник

Рисунок Д.5 — Система хранения и распределения с параллельной самобалансирующейся подачей в точки потребления

Приложение Е
(обязательное)

Перечень минимальных требований к сопроводительной документации, строительно-монтажным работам и пуску в эксплуатацию системы водоподготовки

Е.1 Общие требования

Е.1.1 Пробоотборные краны предусматриваются:

а) для исходной воды;

б) после каждой стадии предварительной подготовки, там, где это обосновано;

в) на выходе УОО;

г) в начале и на возврате петли ВФП;

д) в точках потребления, в которых отбор проб непосредственно не представляется возможным. Наличие точек, в которых необходимо установить пробоотборник, следует определить при разработке монтажной документации.

Е.1.2 Минимальный состав КИП:

а) КИП на УОО:

- кондуктометр на выходе второй ступени установки обратного осмоса;
- расходомер на выходе второй ступени установки обратного осмоса;

б) КИП в петле хранения и распределения:

- датчик давления или расходомер на возврате петли;
- датчик температуры на возврате петли (перед теплообменником);
- датчик давления на емкости ВДИ (при горячем хранении и/или санации);
- уровнемер в емкости;
- кондуктометр на возвратном трубопроводе.

Е.2 Сопроводительные документы

Е.2.1 Руководство по эксплуатации СВ.

Е.2.2 Описание программного обеспечения.

Е.2.3 Паспорт и декларация соответствия (о соответствии требованиям технического регламента или ГОСТ, при необходимости) на каждое оборудование системы, а в контуре циркуляции на арматуру и КИП.

Е.2.4 Декларация соответствия (о соответствии требованиям технического регламента или ГОСТ, при необходимости) на трубопроводы, фасонные части и уплотнения, контактирующие с ВФП.

Е.2.5 Проектная трассировка.

Е.2.6 План размещения оборудования.

Е.2.7 Кабельный журнал.

Е.2.8 Таблица контроля физических параметров системы водоподготовки (нормы технологического контроля).

Е.2.9 Журнал (перечень) расходных материалов, быстроизнашивающихся и запасных частей.

Е.2.10 Методика проведения санации системы водоподготовки.

Е.2.11 Методика пассивации для стальных трубопроводов и емкостного оборудования.

Е.3 Производство

Е.3.1 Акт соответствия сборки ЩС (щит силовой)/ЩУ (щит управления) электрической схеме.

Е.3.2 Акт проведения испытаний ЩС (щит силовой)/ЩУ (щит управления).

Е.4 Монтаж

Е.4.1 Акт освидетельствования строительной готовности помещения (площадки) водоподготовки с заполненным бланком осмотра помещения, включая монтажные проемы для подачи крупногабаритного оборудования.

Е.4.2 Акт пневматического/гидравлического испытания на герметичность.

Е.4.3 Акт окончания монтажных работ (этапов работ).

Е.4.4 Акт окончания электромонтажных работ.

Е.4.5 Наличие маркировки на элементах СВ, указанных на схемах.

Е.4.6 Наличие маркировки трубопровода с обозначением направления потока и транспортируемой среды.

Е.5 Изготовление узлов и деталей трубопроводов полимерных труб

Е.5.1 Фактическая трассировка.

Е.5.2 Изометрическая схема трубопровода с обозначением уклонов, диаметров.

Е.5.3 Протоколы аппарата бесшовной сварки.

Е.5.4 Журнал сварочных работ.

Е.5.5 Сварочные тесты (каждый день перед началом сварочных работ, на каждый диаметр).

Е.5.6 Журнал сварочных тестов.

Е.5.7 Наличие маркировки/гравировки сварных швов в соответствии с журналом сварочных работ. При установке теплоизоляции маркировка дублируется на кожух/поверхность изоляции.

Е.5.8 Наличие отражателей и герметизация узлов прокладки труб в чистые помещения.

Е.6 Изготовление узлов и деталей трубопроводов стальных труб

Е.6.1 Фактическая трассировка.

Е.6.2 Изометрическая схема трубопровода с обозначением диаметров, швов, уклонов, длин отдельных сваренных участков.

Е.6.3 Журнал сварочных работ.

Е.6.4 Сварочные тесты (каждый день перед началом сварочных работ, на каждый диаметр).

Е.6.5 Журнал сварочных тестов.

Е.6.6 Контроль сварки при помощи эндоскопа. Фото/видео с обозначением номера шва (100 % ручных швов, 10 % автоматических).

Е.6.7 Наличие маркировки/гравировки сварных швов в соответствии с журналом сварочных работ. При установке теплоизоляции маркировка дублируется на кожух/поверхность изоляции.

Е.6.8 Наличие отражателей и герметизация узлов прокладки труб в чистые помещения.

Е.7 Пусконаладочные работы

Е.7.1 Акт проведения пассивации внутренних поверхностей системы из нержавеющей стали.

Е.7.2 Акт проведения дезинфекции внутренних поверхностей системы.

Е.7.3 Акт сдачи оборудования в эксплуатацию.

Е.7.4 Акт обучения персонала заказчика эксплуатации и санитарной обработке СВ.

Е.7.5 Документально оформленная рабочая программа опробования технологических защит и сигнализаций.

Е.7.6 Документально оформленная рабочая программа проверки оборудования и контрольно-технических средств.

Приложение Ж
(обязательное)

Методика тестирования ультрафильтрационных мембран на целостность

Ж.1 Общие сведения

Ультрафильтры разных производителей могут существенно отличаться друг от друга, при этом типовая конструкция ультрафильтрационного картриджа, используемого при производстве ВДИ, состоит из половолоконного фильтрующего материала с удерживающей способностью приблизительно 5—20 кДа. Бактериальные эндотоксины имеют молекулярную массу приблизительно 100 кДа.

Полые полимерные волокна (трубки) подвержены повреждениям. Каждый модуль ультрафильтра состоит из отдельных полых волокон и предполагается, что со временем часть из них придет в негодность. Наиболее частым видом повреждения является растрескивание полимерных волокон, которое может быть вызвано технологическими проблемами, неправильным обращением и транспортированием, и/или неправильными испытаниями на целостность (например, если во время теста подача азота подключена к модулю в течение длительного времени, более 15 мин, волокна могут стать сухими и хрупкими, тем самым увеличивается риск их растрескивания). Некоторые химикаты, используемые при химической дезинфекции, также могут сократить срок службы полых волокон, поэтому важно проверять целостность ультрафильтрационных модулей после установки и затем периодически один раз в год.

Ж.2 Определение критериев приемки испытания на целостность должно проводиться с учетом оценки риска. Факторы, которые следует учитывать при определении критерия приемки, включают в себя следующее:

- количество поврежденных волокон: модули состоят из тысяч полых волокон, одно поврежденное не обязательно предполагает отказ всего модуля;
- нагрузка по бактериальным эндотоксинам: необходимо определить общее количество аэробных микроорганизмов и бактериальных эндотоксинов в воде перед ультрафильтрами. Обычно снижение содержания бактериальных эндотоксинов в ультрафильтре составляет два—четыре порядка. Испытания на общее количество аэробных микроорганизмов и бактериальных эндотоксинов после ультрафильтрационного модуля могут использоваться для подтверждения эффективности их работы. Метод, используемый для определения критериев приемки, должен быть зафиксирован документально.

Необходимо правильно оценивать ситуацию и сохранять контроль над ней. Если бактериальные эндотоксины присутствуют в воде, поступающей в ультрафильтрационный модуль, на уровне, близком к пределу спецификации для воды класса ВДИ, то вполне логично, что бактериальные эндотоксины найдут путь через трещину или разорванное полое волокно и попадут в пермеат.

Ж.3 Испытание на целостность

Проверка целостности ультрафильтров предполагает дренирование из картриджей со стороны пермеата (при этом канал дренажа должен быть полностью заполнен водой) и подачу азота низкого давления на сторону пермеата (значение давления газа должно указываться производителем мембранного элемента, как правило тестовое давление не должно превышать 80 % от точки пузырька мембраны). Проверку начинают с 0,05 бар, постепенно повышая давление до указанного производителем значения. Как только система стабилизируется, обычно примерно через 3—5 мин, каждая мембрана или модуль осматриваются на наличие потока пузырьков азота в линию сброса. Повреждения волокон должны обнаруживаться по постоянному потоку крупных пузырьков, выходящих из картриджа. Необходимо проконсультироваться с производителем мембран, чтобы определить наиболее эффективный метод проверки картриджей на целостность. Обычно при стабилизации системы в отводящем патрубке появляется несколько микропузырьков. Легкое постукивание по линии сброса позволяет выпустить микропузырьки. Это не считается повреждением.

Ж.4 На практике технически сложно или даже невозможно периодически выполнять тесты на целостность без удаления модулей из системы. При извлечении и установке модуля необходимо проверить, являются ли условия испытаний репрезентативными и не поврежден ли модуль в результате процедуры испытания. Тест in-line особенно проблематичен, если модули интегрированы в систему как блок. Для модулей ультрафильтрации производитель указывает диапазон значений ожидаемой диффузии газа. Одновременный тест для нескольких модулей может привести к неправильной интерпретации результатов, если модули с более низкой и более высокой диффузией газа тестируются вместе. Поэтому рекомендуется выполнять тест на целостность, по крайней мере дважды — перед установкой и после удаления модулей. Дополнительным показателем устойчивой работы модуля является регулярный мониторинг эндотоксинов после модуля. Если также определить их точное значение до ультрафильтрации, можно рассчитать эффективность отсечки.

Приложение И
(рекомендуемое)

Эффективные дозы УФ-излучения

И.1 Общие сведения

Снижение уровня ООУ и хлора/хлорамина (свободный/связанный хлор) может достигаться широким диапазоном доз излучения в зависимости от требуемого порога снижения. Типичные диапазоны, которые должны быть доступны в конце срока службы ламп, следующие:

- от 30 до 40 мДж/см^2 для дезинфекции (бактерицидная доза);
- от 90 до 300 мДж/см^2 для снижения содержания ООУ;
- от 90 до 120 мДж/см^2 для удаления озона (исходная концентрация озона до 1,0 мг/л);
- от 450 до 4800 мДж/см^2 для удаления хлора/хлораминов, точная доза излучения зависит от входящей концентрации хлора/хлорамина. Стандартные значения в 15—120 раз больше дозы дезинфекции.

Примечание — Приведенные приблизительные значения основаны на опыте применения УФ-излучения. Фактические значения должны подбираться исходя из качества обрабатываемой воды и требований поставщика оборудования.

Библиография

[1] EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018 Guideline on the quality of water for pharmaceutical use (Date for coming into effect — 1 February 2021)
[Руководство по качеству воды для фармацевтического применения (дата вступления в действие — 1 февраля 2021 г.)]

[2] Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

[3] Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики» (с изменениями и дополнениями)

[4] Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 декабря 2017 г. № 31 «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств»

[5] СанПиН 2.1.3684-21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий

[6] СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания

[7] Федеральный закон от 26 июня 2006 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений»

[8] Перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства средств измерений [Утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 16 ноября 2020 г. № 1847 (ред. от 07 февраля 2023 г.)]

[9] РМГ 29—2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения

УДК 66-93:006.354 ОКС 13.060.25

Ключевые слова: вода, вода очищенная, вода для инъекций, вода фармацевтического применения

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 27.12.2023. Подписано в печать 17.01.2024. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 4,35.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru