Содержание

Введение

. Вода в фармакологии

2. Требования к воде в фармацевтической промышленности

3.1 Международные фармакопейные статьи на воду

. Методы получения фармацевтической воды

Список использованной литературы

# Введение

Фармацевтическая промышленность - отрасль промышленности, связанная с исследованием, разработкой, массовым производством изучением рынка и распределением лекарственных средств, преимущественно предназначенных для профилактики, облегчения и лечения болезней. Фармацевтические компании могут работать с дженериками или оригинальными (брендированными) препаратами. Они подчинены разнообразию законов и инструкций относительно патентования лекарственных средств, клинических и доклинических испытаний и особенностей маркетинга готовых к продаже продуктов. В настоящее время фармацевтическая промышленность - одна из самых успешных отраслей, отзывы о которой могут быть противоречивы.

Воду широко используют как сырье, ингредиент и растворитель в процессах технологической обработки и производстве, а также как компонент в составе лекарственных препаратов, активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), промежуточных продуктов и аналитических реактивов

Термин "вода" применяют для обозначения питьевой воды, свеженабранной прямо из источника общественного водоснабжения и пригодной для питья.

# Вода в фармакологии.

Воду, которую используют в фармацевтической промышленности и связанных с ней отраслях, делят на следующие виды: вода питьевая (пригодная для питья), вода очищенная, вода очищенная стерильная, вода для инъекций, стерильная вода для инъекций, бактериостатическая вода для инъекций, стерильная вода для ирригаций и стерильная вода для ингаляций. Для всех систем получения вышеперечисленных типов воды, кроме питьевой, необходим процесс валидации.

Химический состав питьевой воды разнообразен, а природа и концентрация примесей в ней зависят от того, из какого источника она взята. Вода, отнесенная к категории "питьевая вода" и предназначенная для таких целей, как предварительное ополаскивание или производство АФИ, должна соответствовать "Основным требованиям к качеству питьевой воды" Управления охраны окружающей среды США или требованиям аналогичных документов соответствующих организаций ЕС и Японии. Для использования в фармацевтических целях питьевую воду в большинстве случав очищают при помощи дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или других процессов, подходящих для производства очищенной воды. Для ряда целей требуется вода, соответствующая фармакопейным требованиям, отличным от тех, которые предъявляются к очищенной воде (например, вода для инъекций).

Вода для фармацевтических целей относится к одному из самых важных элементов, обеспечивающих безопасность и качество производимых лекарственных средств.

Ввиду особенностей продукта вода широко используется в качестве вспомогательного вещества в составе лекарственных средств, самого лекарственного средства, а также при различных технологических нуждах, например мойка флаконов, ампул, уборка помещений и приготовление дезинфицирующих растворов и т.д.



# Требования к воде в фармацевтической промышленности

Вода, которая используется в производстве, должна быть чистой и контролироваться как на содержание примесей, так и по микробиологическим показателям. Поскольку вода может использоваться на разных стадиях производства и в различных целях, существует несколько типов воды, отличающихся по требованиям к ее чистоте.

В Европейской Фармакопее (Eu.Ph) существуют статьи: Вода очищенная, Вода для инъекций, Вода высокоочищенная, Вода очищенная в упаковке, Стерильная вода для инъекций (в упаковке).

В соответствии с современными требованиями, изложенными в Фармакопее США (USP) вода для фармацевтических целей делиться на следующие ее виды: Вода для фармацевтических целей, Вода очищенная, Вода для инъекций, Вода для гемодиализа, Чистый пар.

В России действуют Фармакопейные статьи ФС 42 2619-97 Вода очищенная, ФС 42 2620-97 Вода для инъекций, ФС 42-213-96 Вода для инъекций в ампулах, ФС 2998-99 Вода для инъекций во флаконах.

Производители большинства стран мира одновременно с национальными фармакопеями для оценки качества воды для фармацевтических целей также учитывают требования USP и Европейской Фармакопеи, поскольку они содержат более жесткие требования к качеству воды.

Воду для фармацевтических целей получают из воды питьевого качества, которая должна соответствовать локальным требованиям (в ЕС - директивы ЕС 80/778/ЕС (98/83/ЕС) - 62 о качестве воды, предназначенной для употребления людьми; в России - по санитарным нормам и правилам СанПин 2.1.4.1074-01 "Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества".

Источником воды питьевого качества является городской водопровод или природная вода. Важным моментом является доведение природной воды до воды питьевого качества путем фильтрации, умягчения и освобождения от различных примесей.

Питьевая вода, в фармацевтическом производстве, зачастую используется для мойки неклассифицированных помещений и оборудования, которое находится в этих помещениях, на ранних стадиях производства.

## Международные фармакопейные статьи на воду

В большинстве стран мира для оценки качества воды для фармацевтических целей наряду с национальными фармакопеями руководствуются :

· Европейской (EP),

· Американской (USP),

· Британской (BP) фармакопеями,

в которых наиболее полно представлены различные типы воды для фармацевтических целей.

В последние годы наблюдается тенденция замены традиционных показателей качества воды для фармацевтических целей. Основные изменения в требованиях к качеству воды для фармацевтических целей произошли в USP, EP.

### Фармакопея USP 28-е изд. 2005

· Три контролируемых показателя для воды очищенной (ВО) (электропроводность, общий органический углерод, КОЕ)

· Четыре контролируемых показателя для ВДИ (электропроводность, общий органический углерод, КОЕ, эндотоксины)

Метод получения воды для инъекций (ВДИ): "…Дистилляция или метод, эквивалентный или превосходящий дистилляцию по удалению химических примесей и микроорганизмов…"

### Фармакопея EP 5 -е изд. 2005

· Шесть показателей для ВО : (электропроводность, общий органический углерод, восстанавливающие вещества, нитраты, тяжелые металлы и микробиологическая чистота).

· Семь показателей для ВДИ ( электропроводность, общий органический углерод, восстанавливающие вещества, нитраты, тяжелые металлы и микробиологическая чистота, эндотоксины).

Метод получения ВДИ - дистилляция.

## Отличия в требованиях к ВО и ВДИ EP от USP

· использование в EP только метода дистилляции для получения ВДИ;

· включение в частные фармакопейные статьи EP пределов корректирующих действий по микробиологической чистоте;

· различные требования по показателю "удельная электропроводность" ВО и различные методики определения данного показателя;

· сохранение в EP показателей "нитраты" и "тяжелые металлы" и определение восстанавливающих веществ как альтернативного метода определения ООУ;

· различие в методиках определения ООУ и микробиологической чистоты.

Качество воды очень отличается, потому что вода может поступать из различных источников, таких как подземные или поверхностные воды озера или реки. В свою очередь, подземные воды могут отличаться в зависимости от своей локализации, от глубины источника, и времен года. Например, если поблизости находятся сельскохозяйственные угодья, то в подземной воде могут содержаться вещества удобрений и прикормок или даже ядов. Это является причиной, почему системы очистки воды для фармацевтических производств не являются готовыми для всех объектов, и это всегда индивидуальное решение, которое должно быть разработана в сотрудничестве и в согласовании с заказчиком, конкретно под источник воды, который обеспечивает производство. Таким образом, в целях обеспечения соответствующих технологий очистки, перед началом проектных работ берутся пробы воды. В частности, следующие компоненты, или примеси в питательной воде будет играть роль в ее дальнейшей очистке:

· Частицы - они могут состоять из нерастворимого органического или неорганического материала. Кроме того, играет роль их количество и размер;

· Ионы - в отличие от частиц, ионы растворяются в воде. В воде могут содержаться ионы хлорида, магния, кальция, нитратов, бикарбоната, сульфатов, и некоторые ионы тяжелых металлов;

· Химически активные газы - кислород и азот. Концентрация этих газов в воде падает с ростом температуры. Кислород, однако, может отрицательно повлиять на чувствительные к кислороду продукты;

· Химически активные газы растворимые - наиболее важные представители здесь углекислый газ и аммиак. Оба влияют на степень растворимости в воде при разных ph;

· Микроорганизмы - микроорганизмы могут присутствовать в больших количествах в воде при определенных обстоятельствах. Метод ультрафильтрации при очистки воды может значительно уменьшить количество микробов в воде;

· Органические вещества - органические загрязнители (пестициды или удобрения, остатки естественных гуминовых кислот). Они имеют важное значение, потому что они негативно влияют на срок службы фильтров с активированным углем и может вызвать загрязнение мембран обратного осмоса и ионообменных смол;

· Коллоиды - их размер варьируется от ионов до частиц, и они могут находятся в поверхностных водах.

Умягченная и опресненная воды используется во многих фарм процессах, чтобы обеспечить стабильно высокое качество готовой продукции и облегчить последующую проверку. Соли, частицы, органические вещества и микроорганизмы удаляются с помощью мембранной фильтрации. В качестве дополнительной защиты от микроорганизмов применяют УФ дезинфекционные системы и фильтры стерильной очистки.

вода фармацевтический промышленность инъекция

|  |
| --- |
| Таблица 1. Требования к хранению различных типов воды во избежание испарения и для сохранения качественных показателей |
| Тип | Требования к хранению |
| Бактериостатическая вода для инъекций | Хранить в контейнерах предпочтительно из стекла типа I или типа II, содержащих разовую дозу, или в многодозовых контейнерах объемом не более 30 мл |
| Вода питьевая | Хранить в тщательно укупоренных емкостях |
| Вода очищенная | Хранить в тщательно укупоренных емкостях. Хранить ангро, в условиях, исключающих микробиологический рост и предотвращающих любые другие виды загрязнения |
| Стерильная вода для ингаляций | Хранить в контейнерах предпочтительно из стекла типа I или типа II, содержащих разовую дозу |
| Стерильная вода для инъекций | Хранить в контейнерах предпочтительно из стекла типа I или типа II, содержащих разовую дозу, объемом не более 1000 мл |
| Вода для инъекций | Хранить в тщательно укупоренных емкостях |
| Вода для инъекций ангро | Транспортировать и хранить в условиях, исключающих микробио- логический рост и предотвращающих любые другие виды загряз- нения |

# Методы получения фармацевтической воды.

Фармацевтические компании не закупают воду (в отличие от других вспомогательных веществ) у внешних поставщиков, а очищают ее непосредственно на производстве. Учитывая, что вода природного происхождения содержит целый ряд загрязняющих веществ, для их удаления были разработаны многочисленные технологии обработки. Стандартная схема очистки воды на фармацевтическом предприятии состоит из нескольких типовых процессов, предназначенных для удаления различных компонентов. Выбор наиболее подходящей схемы очистки и общей конструкции установки является решающим фактором в обеспечении производства воды надлежащего качества.



Для получения воды, пригодной для питья, или питьевой, воду, набранную из источника водоснабжения, подвергают обработке при помощи процессов коагуляции, осаждения (осветления) и фильтрования с целью удаления из нее нерастворимых веществ. Затем с помощью таких методов, как аэрация, хлорирование и др., уничтожают находящиеся в воде патогенные микроорганизмы. Очищать воду от живых патогенных микроорганизмов также можно при помощи интенсивного кипячения в течение 15 - 20 мин. Для удаления из воды хлора и разного рода растворенных органических веществ применяют фильтры на основе активированного угля, хотя они могут быть средой для размножения микроорганизмов. Вкусовые качества воды улучшают с помощью аэрации и угольной очистки.

Очищенную воду, подходящую для применения в фармацевтических целях, обычно получают путем очистки питьевой воды с использованием таких процессов, как дистилляция, деионизация и обратный осмос.

Требования к качеству воды для инъекций более строгие, чем к качеству воды очищенной. В связи с этим отличаются и методы приготовления воды (как правило, на последней стадии), обеспечивающей высокие качественные показатели воды для инъекций. В настоящее время способы получения воды для инъекций являются предметом многочисленных дискуссий. В EP 7.0 обозначено, что только дистилляция может гарантировать постоянноe обеспечение надлежащего качества воды для инъекций, однако для получения воды, используемой в других целях ("предназначенной для потребления человеком"), допускается использование дистилляции, ионообменных процессов, обратного осмоса или любых других методов, которые позволяют получать продукт, соответствующий требованиям компетентных органов. Фармакопейные статьи USP 32 и JP XV разрешают применение обратного осмоса, дистилляции и ультрафильтрации. В последние 10 - 15 лет обратный осмос стал наиболее распространенным методом получения воды очищенной, используемой для фармацевтических целей; его применяют как завершающую стадию очистки или как процесс предварительной подготовки, предшествующий дистилляции.

*Дистилляция -* процесс, который подразумевает испарение воды с последующей конденсацией полученного пара. Метод дистилляции является дорогостоящим, однако позволяет удалять почти все органические и неорганические примеси и получать воду очень высокого качества. Кроме того, дистилляция признана наиболее эффективным методом предотвращения загрязнения воды микроорганизмами и эндотоксинами. Для повышения энергоэффективности дистилляцию обычно проводят в многоступенчатых аппаратах, конструкция которых позволяет регенерировать большую часть энергии, затраченной на испарение воды. Стандартный выпарной аппарат состоит из испарителя, пароотделителя и компрессора. Дистиллируемую жидкость (загружаемую водопроводную воду) нагревают в испарителе до кипения, в результате чего полученный пар отделяется от исходной жидкости в пароотделителе. Затем пар попадает в компрессор, температура паров в котором достигает 107 °C. Далее перегретый пар конденсируется на внешней поверхности труб испарителя, внутри которых циркулирует прохладная дистиллируемая жидкость.

В продаже имеются термокомпрессионные дистилляторы различных размеров, при правильной установке которых можно производить воду высокого качества. Высококачественный дистиллят, такой как вода для инъекций, можно получить после предварительной деионизации воды. Наиболее надежные дистилляторы изготавливают из нержавеющей стали марок 304 или 316 с покрытием из чистого олова либо из химически стойкого стекла.

*Деионизация -* ионообменный процесс, основанный на способности некоторых видов синтетических смол к селективной адсорбции катионов или анионов и высвобождению (обмену) других ионов, обусловленному их относительной активностью. Катионо- и анионообменные смолы используют для очистки питьевой воды путем удаления растворенных в ней ионов. Удаляют также растворенные газы, а хлор в тех количествах, в которых он содержится в питьевой воде, нейтрализуют непосредственно ионитом. Некоторое количество органических и коллоидных соединений отделяют с помощью методов адсорбции и фильтрации. Если не принять необходимые меры для предотвращения загрязнения, то слои ионита могут стать средой размножения и роста микроорганизмов и причиной получения пирогенной воды. Еще одним недостатком метода является необходимость использования для регенерации смолы некоторых химических реактивов. В системах непрерывной деионизации, где совмещены процессы ионного обмена и мембранного разделения, для непрерывной регенерации ионообменной смолы используют электрический ток; регенерация осуществляется одновременно с процессом водоподготовки, благодаря чему исключается необходимость применения сильных химических реактивов. В настоящее время аппараты для ионного обмена широко используют в целях подготовки водопроводной воды перед проведением дистилляции или обратного осмоса.

*Обратный осмос.* Воду принудительно пропускают через полупроницаемую мембрану в направлении, обратном обычной осмотической диффузии. Как правило, используют мембраны с размером пор 0,1 - 1 нм, которые задерживают не только органические соединения, бактерии и вирусы, но и 90 - 99 % всех содержащихся в воде ионов. Обычно применяют двухступенчатые системы обратного осмоса, являющиеся двумя последовательными стадиями фильтрования. Такие системы соответствуют требованиям Фармакопеи США к производству воды очищенной и воды для инъекций. В то же время согласно требованиям Европейской Фармакопеи не допускается использование обратного осмоса в качестве завершающей стадии очистки при получении воды для инъекций.

*Мембранная фильтрация.* Мембранные фильтры - это фильтры поверхностного типа, которые не пропускают частицы большего размера, чем величина пор передней поверхности полимерной мембраны. В микрофильтрации используют мембраны с порами диаметром 0,1 - 1 мкм, которые могут задерживать частицы пыли, активированного угля, мелкие частицы ионитов и б льшую часть микроорганизмов. Для ультрафильтрации используют мембраны, которые задерживают не только твердые частицы, но также растворенные вещества с высокой молекулярной массой. "Граница отсечки по молекулярной массе задерживаемых компонентов" для таких мембран варьирует в диапазоне 10 000 - 100 000 дальтон, кроме того возможно удаление бактерий, эндотоксинов, коллоидных примесей и крупных органических молекул.

Получение воды высокой степени очистки в лабораторных условиях

· Дистилляция (энергоемкий и "ненадежный" метод)

· Обратный осмос (высокопроизводительный энерго-экономичный метод)

· Ионный обмен (отсутствие технологических ограничений, реагентный метод)

· Электродеионизация (альтернатива ионному обмену)

Загрязнение воды

В природе не существует чистой воды, так как она может содержать до 90 возможных нежелательных видов загрязнений.

Типы загрязнений

· Неорганические соединения

· Органические соединения

· Твердые частицы

· Газы

· Микроорганизмы

· Пирогены (бактериальные эндотоксины)

Мутность

· Ил, глина и взвешенный материал вызывают помутнение. Согласно ГОСТ 2874-82 мутность питьевой воды по стандартной шкале не должны превышать 1,5 г/л

· Коллоиды. Удаление коллоидов обычно является первой стадией обработки воды.

Стадии предварительной обработки воды

· Первичное фильтрование и фильтрование через многослойный фильтр

· Коагуляция или флокуляция

· Дехлорирование

· Умягчение

· Обеззараживание

Удаление остаточного хлора обычно производится с помощью фильтрования через активированный уголь или обработкой бисульфитом. При этом удаляется хлор, но затем могут размножаться бактерии. Фильтрование через активированный уголь может удалить органические загрязнения. После обработки бисульфитом остается сульфат, но не усиливается микробный рост.

Умягчение используется в системе водоподготовки чаще всего перед обработкой осмосом и дистилляцией, для получения воды, используемой для регенерации установки ионного обмена в тех случаях, когда достаточно получения только умягченной воды (применение в автоклавах, моечных и т.д.).

Последующие стадии очистки воды после системы предварительной обработки:

· Дезинфекция

· Фильтрование 5 мкм

· Обратный осмос и/или деионизация

· Дистилляция

Виды процессов дистилляции

· Одноступенчатая. Простая дистилляция, однократная перегонка, но теряется большое количество энергии и воды

· Термокомпрессионная. Экономичный, но недостаточно безопасный способ.

· Многоступенчатая. Наиболее часто применяющийся способ перегонки воды на фармацевтических предприятиях.

Хранение ВО и ВДИ

· ВО : условия обеспечивающие сохранение показателей воды очищенной.

· ВДИ: холодное (3-7 С), горячее (80-95 С).

Хранение и распределение воды очищенной

Системы распределения воды очищенной могут быть

· Холодными тупиковыми - в случае незначительного времени между производством и потреблением воды очищенной (не более 1 часа) и небольшом количестве точек ее потребления (не более двух)

· Горячими закольцованными - при необходимости потребления воды очищенной при высоких температурах или при большой протяженности системы распределения

· Холодными закольцованными - во всех остальных случаях

Критические параметры при хранении и распределении воды очищенной

· Температура

· Движение воды и ее скорость

· Давление

· Материалы трубопроводов и емкости для хранения

Воду очищенную хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение воды в пределах требований действующих нормативных документов и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Хранение и транспортировка "Воды очищенной" в соответствии с правилами и принципами GMP EC осуществляется при температуре 20 С и подразумевает использование следующей схемы:

· Циркуляционная петля из нержавеющей стали AISI 316L или полимерных материалов (полипропилен, PVDF).

· Накопительная емкость эллипсоидного типа из нержавеющей стали AISI 316 L или высококачественного полимерного материала с системой душирования , фильтром дыхания 0,22 мкм.

· УФ-лампы , стерилизующая фильтрация

· Насосная группа из основного и резервного насоса для непрерывной циркуляции воды

# Список использованной литературы

. Вода для фармацевтического использования/ Н.В. Пятигорская (и др.); МВ и ССО РУз, Ташк. фарм.ин-т. - Т.: Extremum press, 2011. - 236 с.

. ГОСТ Р 51232 - 98 "Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества"

. ГОСТ Р 52249 - 2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств

. Изд-во "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", 2008. - 704 с.

. Дисмор Д. Распределение воды для инъекций // Технология чистоты. - 2001 - №2 - С.14-17.

. Пантелеев А.А., Ломая Т.Л. Технология обратного осмоса в фармацевтическом производстве // Медицинский бизнес - 2001 - №6-7 (84-85) - С. 34-35.

. Пантелеев А.А. Современные методы для получения и транспортировки воды очищенной и воды для инъекций // Технология чистоты. - 2003 - №1 - С. 10-11.

. Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций. Методические рекомендации: Утверждены Департаментом санэпиднадзора Минздрава России 22 мая 1998 г. МУ-78-113, М., 1998

. Руководство по качеству воды для применения в фармации // Методические рекомендации Федеральной службы по надзору с сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Москва 2009.

. Самылина И.А., Пятигорская Н.В., Сапожникова Э.А., Митькина Л.И., Лавренчук Р.А., Багирова В.Л. Вода очищенная // Фармация - 2010 - №2 - С-3-6.

. СанПиН "Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества"

. Трампедах В. Подготовка воды для фармацевтических целей // Медицинский бизнес. - 2000. - №11 (77) - С. 17-20.

. ФС 42-2619-97. Вода очищенная.

. ФС 42-2620-97. Вода для инъекций.

. Ходжкис Т. Технология получения чистой воды // Чистые помещения и технолог среды, - 2003 - №2 - С. 10-16.

. Цендлер М. Хранение и распределение воды для фармацевтических целей // Медицинский бизнес, №7-8, С. 26-29.