

**ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА САНИТАРНО -
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ПРИГОТОВЛЕНИЕ, ХРАНЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ
И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
МУ-78-113**

1. Разработано Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича (Н.В.Медуницын, Т.А.Бектимиров, Р.А.Волкова, Э.И.Конду), Проектно-строительным предприятием "Чистый воздух" (А.П.Короповских, В.В.Михнович, С.Р.Мовсесов).

2. Утверждено и введено в действие руководителем департамента Санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава России от 22 мая 1998 г.

3. Введено впервые.

1. Область применения

Данным документом регламентируются методы приготовления и хранения воды очищенной и воды для инъекций, а также контрольные процедуры в соответствии с требованиями, изложенными в следующих документах:

1. "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" ОСТ 42-510-98. Утвержден Министром здравоохранения Российской Федерации 1998 г.

2. "Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества" Санитарные правила (СП) 3.3.2.015-94. Утверждено постановлением Госкомсанэпиднадзора России от 12.08.94 г. М., 1994 г, 48 с.

3. "Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства". Методические указания (МУ) 42-51-1-93 - 42-51-26-93. Утверждены начальником Управления по стандартизации и контролю качества лекарственных средств и изделий медицинской техники и инспекцией по качеству Министерства здравоохранения Российской Федерации 8.02.93 г. М., 1993 г., 74 с.

4. Государственная Фармакопея изд. XI, вып. 2, стр 183, 193.

5. Фармакопейная статья ФС 42-2619-97 "Вода очищенная".

6. Фармакопейная статья ФС 42-2620-97 "Вода для инъекций".

7. СанПиН 2.1.4.559-96 "Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества".

8. "Методы санитарно-микробиологического анализа питьевой воды". Методические указания МУК 4.2.671-97. Введен в действие 4 июля 1997 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации М., 1997 г., 36 с.

2. Термины и определения

2.1. Вода очищенная - вода, соответствующая требованиям фармакопейной статьи ФС 42-2619-97.

2.2. Вода для инъекций - вода, соответствующая требованиям фармакопейной статьи ФС 42-2620-97.

2.3. Вода питьевая - вода, соответствующая требованиям СанПиН 2.1.4.559-96

2.4. Пирогены - вещества вызывающие повышение температуры при парентеральном введении млекопитающему.

2.5. Уровень тревоги - значение контролируемого параметра, превышение которого свидетельствует о том, что технологический процесс близок к выходу за рамки нормальных рабочих условий. Достижение уровня тревоги является только предупреждением, и корректировки при этом могут быть необязательны.

2.6. Уровень действия - значение контролируемого параметра, превышение которого указывает на то, что процесс вышел за рамки нормальных рабочих условий. Достижение уровня действия указывает на то, что необходимо предпринять корректирующее вмешательство для приведения технологического процесса в норму.

2.7. Биопленка - совокупность микроорганизмов в среде, в которой мало питательных веществ. Микроорганизмы в биопленке защищены от воздействия многих стерилизующих факторов.

2.8. Санация - совокупность процедур очистки и стерилизации, обеспечивающих состояние системы, гарантирующее сохранение свойств воды в пределах соответствующих нормативных документов.

2.9. Стандартная операционная инструкция - инструкция по проведению определенного процесса, одобренная ОБТК и главным инженером или ОТК и отделом гарантии качества. Данный термин соответствует международному термину "Standard operational procedure" (SOP).

2.10. Валидация - оценка и документированное подтверждение того, что производственный процесс обеспечивает получение продукции, соответствующей установленным требованиям.

2.11. Установочная характеристика - документ подтверждающий соответствие фактической характеристики оборудования паспортным данным (протоколу заводских испытаний).

2.12. Операционная характеристика - документ, подтверждающий то, что оборудование

включенное в процесс соответствует установочной характеристике, а продукт получаемый при данном технологическом процессе соответствует установленным требованиям.

2.13. Эксплуатационная характеристика - документ подтверждающий то, что оборудование или система соответствует операционной характеристике по истечению длительного периода времени.

3. Типы воды

Вода при производстве лекарственных средств широко используется в качестве компонента продукта самого продукта, сырья а также в качестве моющего агента (компонента моющего агента) для тары и оборудования. Ввиду особых требований к чистоте продукции, вода, используемая в производстве должна 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. Соответственно различаются и методы очистки и используемое оборудование.

Для разных продуктов требуется различное качество воды. Для парентеральных препаратов требуется очень чистая вода, в которой отсутствуют микроорганизмы и эндотоксины. Для препаратов местного применения и для приема через рот может применяться вода, отсутствие пирогенов в которой необязательно. Отдел контроля качества должен дать оценку каждому продукту, в производстве которого используется вода, и определить требования к ее очистке, принимая за основу характеристики наиболее чувствительного продукта.

3.1. Вода питьевая

Источником питьевой воды как правило, является местный водопровод. Питьевая вода используется на первой стадии мойки оборудования и посуды, а также для получения других типов воды (очищенной для инъекций). Питьевая вода может использоваться при первоначальной обработке посуды а также на ранних стадиях производства.

3.2. Вода очищенная

Воду очищенную получают из воды питьевой путем различных операций (или их комбинаций) дистилляции, ионообмена, обратного осмоса фильтрации и др.

Вода очищенная применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования а также в производстве препаратов наружного применения. В производстве инъекционных и инфузионных препаратов вода очищенная может использоваться на первых стадиях подготовки оборудования и емкостей например, для мойки ампул.

3.3. Вода для инъекций

Воду для инъекций получают из воды очищенной путем дистилляции обратного осмоса или ионообмена.

Вода для инъекций применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования перед стерилизацией и при приготовлении лекарственных форм в качестве растворителя инъекционных и инфузионных препаратов.

4. Загрязнения питьевой воды

4.1. Механические и коллоидные частицы.

Песок, ил, глина и другие механические частицы вызывают помутнение воды. Механические частицы могут забивать клапаны, фильтры тонкой очистки и повреждать мембраны обратного осмоса. Коллоидные частицы имеют размер 0,01-1,0 мкм и могут быть как органическими, так и неорганическими. Коллоиды могут повреждать мембраны установок обратного осмоса и увеличивать удельную электрическую проводимость воды. Содержание механических и коллоидных частиц может быть определено весовым методом.

4.2. Растворенные неорганические вещества.

Силикаты, хлориды, бикарбонаты, сульфаты, фосфаты и ионы металлов представляют собой анионы (отрицательно заряженные ионы) и катионы (положительно заряженные ионы). Их остаточная суммарная концентрация в очищенной воде оценивается по удельной электрической проводимости (или сопротивлению) воды.

4.3. Растворенные неорганические газы.

В очищенной воде чаще всего встречается растворенный в воде углекислый газ в виде слабой угольной кислоты и кислород. Содержание диоксида углерода в очищенной воде оценивается по реакции с известковой водой. Кислород может вызывать коррозию металлических поверхностей. Для его определения могут быть использованы элементные анализаторы. Большая часть растворенных газов удаляется ионообменной смолой.

4.4. Растворенные органические вещества.

Органические вещества - это продукты разложения остатков растений и животных, а также продукты жизнедеятельности человека. Это могут быть белки, спирты, хлорамин и остатки пестицидов, гербицидов и детергентов. Для определения общего углерода может быть использован персульфатный анализатор.

4.5. Микроорганизмы

В воде могут встречаться бактерии, грибы, простейшие водоросли и вирусы. Количество микроорганизмов оценивается с помощью культивирования проб и измеряется количеством колониобразующих единиц на миллилитр воды. Для обеззараживания водопроводной воды обычно используют хлорирование. Микробиологическую чистоту питьевой воды оценивают по МУК 4.2.671-97. Микробиологическую чистоту воды очищенной и воды для инъекций оценивают по ГФ XI, вып. 2, с. 193.

4.6. Бактериальные эндотоксины.

Бактериальные эндотоксины представляют собой липополисахариды клеточных стенок и являются одним из факторов, обуславливающих пирогенность воды. Пирогены вызывают лихорадку при введении млекопитающему. Пирогенность определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 183 введением пробы кролику и наблюдением за температурой его тела. Эндотоксины определяют с помощью LAL-теста по ВФС 42-2960-97 "Определение содержания бактериальных эндотоксинов".

5. Процессы, применяемые при очистке воды

5.1. Подогрев и термос/датирование.

Поддержание температуры воды в заданных пределах особенно важно при наличии в схеме стадии обратного осмоса. При низких температурах пропускная способность мембраны существенно снижается. Вода высокой температуры может растворять смолы умягчителей.

Оборудованием этой стадии могут быть теплообменники с применением одного из видов энергоносителей (пар, газ, электричество, вода). Автоматическая схема должна обеспечивать поддержание температуры в заданных пределах. Поверхность, соприкасающаяся с водой не должна ухудшать ее качество.

Температура воды измеряется температурными датчиками.

5.2. Грубая фильтрация.

Грубая фильтрация позволяет удалять из воды частицы размером более 80-100 мкм. В качестве оборудования для грубой фильтрации используются фильтры с песчаной набивкой. Выбор сорта песка зависит от результатов анализа воды с учетом сезонных изменений. Фильтр периодически промывается.

Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

5.3. Умягчение.

Умягчение позволяет понизить жесткость воды за счет удаления ионов кальция и магния. Умягчение позволяет значительно снизить содержание ионов перед подачей воды для очистки на ионообменники и мембраны обратного осмоса.

В качестве оборудования на этой стадии могут служить автоматические умягчители, работающие на принципе замены ионов кальция и магния ионами натрия. Умягчители периодически регенерируются раствором хлорида натрия.

Исправность работы умягчителя можно контролировать периодическим измерением жесткости воды на входе и на выходе.

5.4. Фильтрация через угольный фильтр.

Фильтрация через угольный фильтр позволяет снизить концентрацию органических веществ и хлора.

Используются стандартные патронные фильтры с активированным углем. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

5.5. Обратный осмос.

На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой системы мембран. Мембраны имеют размеры пор 0,0005-0,001 мкм.

Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

5.6. Ультрафиолетовое облучение.

Фотохимическое окисление воды ультрафиолетовыми лучами с длинами волн 185 и 245 нм может устранять следы органических соединений и убивать микроорганизмы в воде. Ультрафиолетовое облучение с длиной волны 254 нм может быть использовано также и для предотвращения размножения бактерий в резервуарах для хранения воды.

Оборудование представляет собой лампы ультрафиолетового свечения. Правильность работы ламп контролируется по их излучающей способности.

5.7. Ультрафильтрация.

Ультрафильтрация предназначена для удаления из воды пирогенов и других растворенных органических веществ, молекулярная масса которых превышает 10000.

Оборудование представляет собой системы мембран. Ультрафильтрационные мембраны имеют диаметр пор 0,001-0,05 мкм. Вещества, задерживаемые ультрафильтрационной мембраной, располагаются в области молекулярных масс от 10000 до 1000000. Вода проникает через мембрану, в то время как загрязнения задерживаются.

Правильность работы системы контролируется по разности давления воды до и после мембран.

5.8. Дистилляция.

В процессе дистилляции вода переводится в пар и обратно в жидкую фазу, при этом происходит отделение примесей. Дистилляция является наиболее эффективным методом очистки воды для разных целей.

В качестве оборудования на этой стадии используются одно- или многокорпусные дистилляторы.

Наиболее эффективны многокорпусные установки. В них вода последовательно перегоняется через несколько колонн (обычно от 3-х до 8-ми). Исходная вода проходит в противотоке с конденсатом и поэтапно навевается на каждой ступени. Одновременно с этим охлаждается и конденсируется дистиллят, что приводит к значительной экономии энергии.

Дистилляционная установка должна согласовываться с резервуаром для хранения воды, т. е. включаться и выключаться в зависимости от уровня в резервуаре. Должен осуществляться непрерывный автоматический контроль качества дистиллята по удельной электрической проводимости. При неудовлетворительном качестве дистиллят должен быть возвращен на повторную обработку. В случае устойчивого неудовлетворительного качества дистиллята необходимо остановить систему и провести санацию. Возобновление наполнения резервуара возможно только при уверенности в удовлетворительном качестве дистиллята.

5.9. Микрофльтрация.

Микрофльтрация позволяет удалить из воды мелкие частицы и микроорганизмы. Фильтр с диаметром отверстий 2-3 мкм используется перед мембранами обратного осмоса и ультрафльтрации. Фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм используется в конце системы получения воды для инъекций и в системах распределения с целью предотвращения механической и микробиологической контаминации.

5.10. Деионизация.

Деионизация позволяет очистить воду от ионов - заряженных частиц. Оборудование для деионизации представляет собой **колонки** с ионообменной смолой. Различаются деионизаторы раздельного действия (катионо- и анионообменники) и смешанного действия.

Контроль правильности работы деионизаторов осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

6. Схемы очистки воды

Для получения воды очищенной и воды для инъекций применяются последовательные многоступенчатые схемы. При выборе конкретной схемы необходимо учитывать результаты анализа исходной воды и имеющееся в наличии оборудование. Следует отметить, что в зависимости от конкретных условий, можно применять процессы, не упомянутые в этой главе. Главное, чтобы в

результате полученная вода соответствовала требованиям действующих нормативных документов.

Схема получения любого типа воды, а также любые изменения в ней должны пройти валидацию.

6.1. Схемы получения воды очищенной.

На практике применяются 3 схемы получения воды очищенной. За исходную воду принимается вода из местного водопровода.

6.1.1. Схема 6.1.1. включает следующие процессы:

Грубая фильтрация

Умягчение

Фильтрация через угольный фильтр

Дистилляция.

При выборе схемы 6.1.1. требуются большие капитальные затраты. Расход энергоносителей значительно больше, чем в других вариантах. Выбор схемы 6.1.1. может быть целесообразен в случае, если предприятие уже имеет в наличии свободный дистиллятор и достаточное количество промышленного пара.

6.1.2. Схема 6.1.2. включает следующие процессы:

Грубая фильтрация

Умягчение

Фильтрация через угольный фильтр

Деионизация.

При выборе схемы 6.1.2. требуются наименьшие капитальные затраты. Расходы энергоносителей невелики. Однако в эксплуатации часто возникают трудности в связи с необходимостью регенерации ионообменников кислотами и щелочами.

6.1.3. Схема 6.1.3. включает следующие процессы:

Подогрев и термостатирование

Грубая фильтрация

Умягчение

Фильтрация через угольный фильтр

Фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 3 мкм

Обратный осмос.

Схема 6.1.3. наиболее оптимальна. При этом не требуются большие капитальные затраты. Оборудование не требует частой регенерации. Эксплуатационные расходы невысоки.

6.2. Схемы получения воды для инъекций.

За исходную воду принимается вода очищенная.

6.2.1. Схема 6.2.1. заключается в одном процессе - дистилляции. Выбор схемы 6.2.1. является наилучшим. Дистилляция, как метод получения воды для инъекций рекомендуется всеми международными организациями, курирующими производство лекарственных средств.

6.2.2. Схема 6.2.2. включает процесс обратного осмоса.

Используя сочетание схем 6.1.3. и 6.2.2. можно получить систему получения воды для инъекций из водопроводной воды. На практике это реализуется в использовании двухступенчатой установки обратного осмоса. Получение воды для инъекций методом обратного осмоса не требует больших капитальных затрат. Недостатками этого метода являются продолжительность времени обработки воды, высокие требования к мембранам и большие отходы воды.

6.2.3. Схема 6.2.3. включает комплекс процессов:

Деионизация

Фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм.

Исходная вода для схемы 6.2.3. должна быть приготовлена по схемам 6.1.1. или 6.1.3. Выбор схемы 6.2.3. позволяет экономить как капитальные, так и эксплуатационные затраты.

Воду для инъекций можно получить на установках типа Milli-Q, в которых используется сочетание схем 6.1.1. и 6.2.3., что позволяет получить высокоочищенную апиrogenную воду с удельным электрическим сопротивлением до 18 МОм·см при 25 град.С (удельное электрическое сопротивление воды для инъекций, полученной по схеме 6.2.1. - 2 МОм·см). При таком удельном электрическом сопротивлении вода обладает большой активностью, что необходимо учитывать при организации хранения воды. Выбор схемы 6.2.3. целесообразен для приготовления сред, предназначенных для культивирования клеток тканей.

7. Хранение воды очищенной и воды для инъекций

7.1. Хранение воды очищенной.

Воду очищенную хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение свойств воды в пределах требований действующих нормативных документов и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений. Материалами сосуда для хранения воды очищенной могут быть полипропилен, тефлон, нержавеющая сталь AISI 316 или другие инертные материалы.

7.2. Хранение воды для инъекций.

Воду для инъекций хранят при температуре от 3 град.С до 7 град.С или от 80 град.С до 95 град.С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение свойств воды в пределах действующих нормативных документов и защищающих ее от попадания механических включений и микробиологической контаминации. Длительность хранения устанавливается после валидации.

При необходимости длительного хранения воды для инъекций необходимо организовать ее циркуляцию при температуре в интервале 85-90 град.С. Для этого применяются специальные сосуды. В качестве материала всех поверхностей, находящихся в контакте с водой для инъекций, рекомендуется использовать нержавеющую сталь 02X17H 13M2 (международное обозначение AISI 316L) электрополированную с шероховатостью поверхности (Ra) не более 0,8 мкм.

Сосуд для хранения воды для инъекций должен быть оборудован:

- мешалкой,
- рубашкой для подачи пара и охлаждающей воды,
- системой душирования для обеспечения непрерывного смачивания всей внутренней поверхности сосуда,
- системой термостатирования,
- гидрофобным воздушным фильтром,
- взрывной мембраной,
- манометром,
- системой регулирования уровня

8. Системы распределения воды очищенной

и воды для инъекций

Системы распределения воды очищенной и воды для инъекций предназначены для доставки воды к точке потребления при неизменном ее качестве.

В систему распределения входят трубопровод, насосная система, контрольно-измерительные приборы, точки ответвления к потребителям.

Система распределения может быть тупиковой или закольцованной. Закольцованная система имеет начало и конец в сосуде для хранения воды.

Система распределения может быть холодной и горячей.

В холодной системе распределения вода находится при комнатной температуре.

В горячей системе распределения вода находится при температуре 85-90 град.С.

Требования к материалам поверхностей, находящихся в контакте с водой аналогичны требованиям, предъявляемым к материалам, находящимся в контакте с водой при ее хранении.

Конфигурация закольцованной системы распределения должна обеспечивать постоянный ток воды по трубопроводу. Скорость потока должна быть не менее 1,5 м/с. Поток должен быть турбулентным.

Компоненты системы и распределительные линии должны быть снабжены дренажными приспособлениями - так, чтобы система могла быть полностью осушена. В системах распределения необходимо избегать образования застойных зон и условий, сдерживающих скорость потока.

Вода, выходящая из системы, не должна возвращаться обратно, поэтому при проектировании должны быть приняты меры для предотвращения обратного потока в системе.

Система может работать в режиме постоянной стерильности (закольцованная горячая система), или периодически проходить стерилизацию (во всех остальных случаях). Периодичность стерилизации системы задается пользователем после валидации. Участки соединения с клапанами отбора воды из системы должны иметь отношение длина - диаметр не более 6. В точках отбора воды из систем, работающих при высоких температурах, необходимо устанавливать теплообменники для охлаждения воды. Необходимо предусмотреть возможность стерилизации участка отбора воды из системы.

8.1. Системы распределения воды очищенной.

Системы распределения воды очищенной могут быть:

а) 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),

б) горячими закольцованными - при необходимости потребления воды очищенной при высоких температурах или при большой протяженности системы распределения (более 50 м),

в) холодными закольцованными - во всех остальных случаях.

8.2. Система распределения воды для инъекций.

Система распределения воды для инъекций должна быть горячей закольцованная.

8.3. Монтаж систем распределения воды очищенной и воды для инъекций.

Техника этого процесса очень важна, так как при этом может быть нарушена механическая или санитарная целостность системы.

При установке клапанов необходимо обеспечить дренаж. При установке труб должны быть предусмотрены достаточные наклоны для дренажа.

Должны быть предусмотрены меры для того, чтобы система распределения нормально функционировала в критических температурных условиях.

Сварка должна осуществляться по правилам, изложенным в ГОСТ 19521-74 "Сварка металлов. Классификация" и ASME секция IX "Квалификационная оценка сварки и пайки".

Сварные швы на нержавеющей стали должны обеспечить надежные и крепкие стыки, имеющие ровную поверхность.

При сварке труб желательно использовать машины для автоматической сварки (orbital welding). При этом необходимо контролировать эндоскопом 10% сварных швов. При ручной сварке - 100%.

Необходимо вести документацию сварочных работ в соответствии с нормативными требованиями.

Для восстановления поверхности, затронутой при монтаже необходимо провести чистку и пассивацию. Это делается для предотвращения появления коррозии или источника микробного загрязнения.

В некоторых случаях могут быть сочленены полимерные материалы. При этом также требуется ровная, однородная внутренняя поверхность. Не допускается использование герметиков из-за возможности химической реакции.

Механические методы сочленения, такие как фланцевые разъемы, требуют особого внимания во избежание появления зазоров, сдвигов, проколов и т.д. Следует контролировать центровку соединяемых деталей, размеры прокладок, непрерывность изоляции.

Не допускается использование резьбовых соединений.

8.4. Санация систем распределения воды очищенной и воды для инъекций.

Санация системы проводится с целью поддержания условий, обеспечивающих сохранение свойств воды в системе в пределах требований действующих нормативных документов. Санацию систем можно проводить как тепловым, так и химическим способом. Для поддержания стерильных условий в системе можно также использовать ультрафиолетовое облучение, с длиной волны 254 нм. Метод санации выбирается после окончания валидационных процедур.

Тепловой способ санации системы подразумевает постоянную циркуляцию воды при высоких температурах или периодическое использование пара. Тепловые методы предотвращают развитие биопленки, но они неэффективны, если требуется убрать уже возникшую биопленку. В процессе тепловой стерилизации следует обеспечивать однородность температуры по всей системе.

К химическим методам относится применение окисляющих агентов, например, галогенные соединения, перекись водорода, озон и др. Галогенные соединения являются эффективными дезинфицирующими средствами, но они достаточно трудно выводятся из системы и недостаточно эффективны в случае уже возникшей биопленки. Соединения типа перекиси водорода, озона, окисляют бактерии, что приводит к их ликвидации. В процессе химической санации следует обеспечить однородность распределения используемого вещества по системе. После санации необходимо проконтролировать удаление используемого вещества из системы.

Облучение ультрафиолетом сдерживает развитие биопленок в системе. Тем не менее, ультрафиолет обладает только частичной эффективностью против микроорганизмов планктонного происхождения. Сам по себе ультрафиолет не уничтожает уже существующую биопленку. Тем не менее, в сочетании с тепловой или химической технологией санации, он становится очень эффективным и может продлить интервал между различными процедурами санации системы.

Частота санации задается пользователем после валидации и может варьироваться в зависимости от результатов мониторинга системы.

9. Контроль систем получения, хранения и распределения

воды очищенной и воды для инъекций

Для того чтобы система всегда оставалась в контролируемом состоянии, пользователю необходимо разработать соответствующую программу. Данная программа должна включать:

- процедуры управления системой,
- программы мониторинга важнейших качественных характеристик и рабочего состояния системы,
- процедуры санации системы, а также процедуры профилактики узлов системы,
- контроль изменений в механической системе и контроль рабочих условий.

9.1. Процедуры управления системой.

Процедуры по управлению за системой должны определять время и место проведения требуемых операций. Все процедуры должны быть документированы, детально должны определяться цели каждой операции, и ответственные за проведение той или иной операции. Пользователю необходимо разработать инструкции по проведению каждой операции, а также вести учет проводимых операций.

9.2. Программа мониторинга.

Основные качественные характеристики и рабочие параметры должны быть отражены в соответствующих инструкциях. По ним необходимо вести наблюдение. Программа включает комбинацию поставленных по линии датчиков и фиксирующих приборов (например, датчиков удельной электрической проводимости), запись рабочих параметров (например, перепад давления до и после угольного фильтра) и лабораторные тесты (например, общие замеры количества микроорганизмов). В документацию также должны быть включены частота замеров, требования по оценке результатов тестов, необходимость в корректирующих операциях.

9.3. Санация и профилактический уход за системой.

Пользователю необходимо установить периодичность процедур санации и документировать порядок их проведения.

В рамках программы профилактики определяется, какие меры необходимо провести, частота данных работ, а также создается документация, необходимая по каждой работе.

9.4. Контроль изменений в системе.

Предполагаемые изменения в системе первоначально должны быть оценены с точки зрения их воздействия на всю систему. Должна быть подтверждена необходимость в повторной валидации системы после того, как произошли изменения. В связи с решением о модификации системы должны быть пересмотрены чертежи, документация и необходимые процедуры.

9.5. Контроль качества воды.

В системе распределения воды очищенной непрерывному контролю подлежат скорость потока (для закольцованных систем), температура (для горячих систем) и удельная электрическая проводимость воды.

Вода из систем распределения воды очищенной периодически проходит контроль на все параметры, согласно ФС 42-2619-97. Периодичность контроля устанавливается при валидации.

В системе распределения воды для инъекций непрерывному контролю подлежат скорость потока, удельная электрическая проводимость и температура воды. Кроме того, желателен контроль содержания органического углерода.

Вода из систем распределения воды для инъекций периодически проходит контроль на все параметры, согласно ФС 42-2620-97. Периодичность контроля устанавливается при валидации.

Химические и биологические показатели качества воды очищенной и воды для инъекций приведены в приложении 1. Сравнительная оценка требований отечественных и зарубежных фармакопейных статей к воде очищенной и к воде для инъекций приведена в приложении 2. Пример инструкции по контролю воды для инъекций приводится в приложении 3. Информация о единицах измерения удельной электрической проводимости и удельного электрического сопротивления приводится в приложении 4.

9.5.1. Проведение контрольных замеров.

Системы получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций должны проходить контроль с частотой, достаточной для того чтобы существовала уверенность в постоянном соответствии воды требованиям действующих нормативных документов. Необходимо составить перечень точек разбора воды, подлежащих контролю, а также очередность контроля данных точек (см. приложение 3).

При составлении плана замеров необходимо принимать во внимание характеристики проверяемой воды. Например, системы воды для инъекций из-за более жестких требований нуждаются в более частых и более тщательных замерах.

При замерах особое внимание нужно уделять тому, чтобы проба была репрезентативной. Перед замером место отбора пробы должно быть обработано так, чтобы исключить возможность контаминации. Пробы для микробиологического анализа должны пройти немедленную проверку, или же должным образом храниться до начала анализа.

С помощью замеров можно оценить концентрацию свободных микроорганизмов, присутствующих в системе. Микроорганизмы в биопленках представляют постоянный источник загрязнения, их трудно замерить и дать количественную оценку. Поэтому, концентрация свободных микроорганизмов используется как индикатор уровня загрязнения системы и является основой для

создания системы уровней действия. Постоянное наличие повышенной концентрации свободных микроорганизмов обычно является индикатором развития биопленки. Контроль системы и санация - это основной способ регулирования образующейся биопленки.

9.5.2. Уровни тревоги и действия.

В большинстве современных микробиологических методик требуется как минимум 48 ч для получения определенных результатов. К этому времени вода, из которой были взяты контрольные образцы, будет уже использована в ходе технологического процесса. В случае несоответствия необходимым требованиям потребовалось бы браковать продукт. Именно поэтому, необходимо определение количественных микробиологических показателей для уровней тревоги и действия при получении воды очищенной и воды для инъекций.

Уровни тревоги и действия устанавливаются в зависимости от технических характеристик используемого оборудования после валидации.

Уровни тревоги и действия должны быть установлены таким образом чтобы их превышение не могло сказываться на качестве продукта.

Уровень действия по микробиологической чистоте должен быть установлен так, чтобы его значение было в 10 раз меньше требования ФС 42 2619-97.

Например, в США при использовании рекомендованных методов приемлемыми уровнями действия, как правило, считают следующие для воды очищенной - 100 КОЕ (колониеобразующих единиц) на 1 мл; для воды для инъекций - 10 КОЕ на 100 мл.

9.5.3. Источники микробного загрязнения воды в системах приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций.

Основное количество микроорганизмов поступает в систему с водопроводной водой из-за неполного удаления микроорганизмов в процессе очистки.

Узлы системы могут стать основным источником микробного загрязнения. Микроорганизмы, присутствующие в исходной воде, могут адсорбироваться в угольных пластах, деионизирующих смолах, мембранах фильтров, других поверхностях узлов системы и провоцировать образование биопленки. Образование колоний далее по потоку воды может происходить, когда микроорганизмы срываются с первоначального места и переносятся на новые места в системе водоподготовки. Микроорганизмы могут также прикрепляться к взвешенным частицам, например мелким составляющим угольных пластов, и являться источником загрязнения узлов очистки и распределительной системы.

Другим источником микробного загрязнения может стать распределительная система. Микроорганизмы могут образовывать колонии на поверхностях труб, клапанов и в других местах. Здесь они начинают размножаться, создавая биопленку, которая затем становится постоянным источником микробного и эндотоксинного загрязнения.

Содержание эндотоксинов может быть сведено к минимальному значению при тщательном контроле появления и размножения микроорганизмов в системе, правильном проведении санации системы, использовании фильтров - как по линии тока воды, так и в точке водоразбора.

Как и все оборудование, и все процессы в производстве лекарственных средств, системы и оборудование водоподготовки подлежат валидации.

Система, используемая для приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций должна быть сконструирована таким образом, чтобы предотвратить микробное загрязнение и образование пирогенов.

Валидационные процедуры осуществляются службой главного инженера предприятия совместно с ОБТК.

Оборудование системы должно быть проверено и оформлено приемо-сдаточным и пуско-наладочным актами, составлена установочная характеристика, например, при монтаже системы получения воды для инъекций должно быть проверено соответствие характеристик оборудования протоколу заводских испытаний. При этом контролируются:

- емкость для хранения воды для инъекций;
- фильтры;
- кондуктометр;
- клапаны (вентили);
- индикатор температуры;
- теплообменник;
- манометры;
- насосы;
- испаритель;
- змеевики.

Затем следует провести валидацию системы. На первой фазе составляют операционную характеристику системы. При разработке операционной характеристики необходимо предусмотреть:

- калибровку датчиков давления, температурных пробников, датчиков скорости потока, кондуктометра, аппаратуры для микробиологических анализов, набора для LAL - теста (если таковой используется).

- создание документации, которая должна включать стандартные инструкции СИ NN..., где описывается работа системы для получения воды для инъекций, методы контроля воды, записи обучения персонала участка приготовления воды.

Контрольные точки для проверки системы воды для инъекций должны иметь лампы индикаторы включения/выключения, ручное переключение, отключение всех функций, систему оповещения об аварийных ситуациях, систему контроля температуры, давления, объема, скорости потока.

Таким образом, на первой стадии валидации изучаются рабочие параметры и процедуры по очистке и дезинфекции. Контрольные замеры должны проводиться ежедневно после каждой стадии очистного процесса, а также на каждой точке потребления на протяжении 2-4 недель. Контроль

проводят в соответствии с ФС-42 2619-97 и ФС-42 2620-97.

Например: при использовании схемы 6.1.1. для получения воды очищенной первоначально устанавливаются параметры для каждого процесса, т.е:

1) давление воды до и после фильтра для грубой фильтрации и уровни тревоги и действия при уменьшении разности давлений. При этом необходимы данные химического анализа, подтверждающие эффективность данной стадии;

2) жесткость воды (содержание кальция) до и после стадии умягчения и уровни тревоги и действия при изменении данного показателя,

3) давление воды до и после угольного фильтра, уровни тревоги и действия при уменьшении разности давления. При этом необходимы данные химического анализа, подтверждающие эффективность данной стадии;

4) Удельная электрическая проводимость (или сопротивление) воды после дистилляции.

При этом необходимы данные, подтверждающие соответствие полученной воды всем требованиям ФС 42-2619-97.

Все процессы, используемые для получения воды очищенной, должны быть также охарактеризованы по микробиологической чистоте.

Второй фазой оценки системы является проверка того, что система в состоянии постоянно обеспечивать необходимое качество воды при работе в соответствии с установленными рабочими параметрами. Контрольные замеры производятся таким же образом и в такой же период, как и при начальной фазе, каждые три месяца. К концу второй фазы полученные данные должны свидетельствовать о том, что система будет постоянно производить воду требуемого качества. На основании полученных результатов должна быть составлена эксплуатационная характеристика системы.

Эксплуатационная характеристика должна включать те же калибровочные инструменты, что и операционная характеристика, утвержденные СОИ на каждый метод, операцию, работу всей системы, а также любую специфическую задачу при получении воды в данной системе.

Приводятся все тесты, показывающие соответствие воды требованиям нормативной документации по химическим показателям, микробному загрязнению, температуре, давлению, скорости потока, объему, пироженности.

В результате третьей фазы оценки должны быть получены гарантии того, что если система будет работать в соответствии с инструкциями на протяжении большого периода времени (1 года), она будет в состоянии постоянно производить воду необходимого качества. Любые изменения в качестве исходной воды, которые могут нарушить нормальное функционирование, и особенно качество конечного продукта, должны выявляться именно на этой стадии оценки. Контрольные замеры производятся в обычном порядке и с установленной частотой. Для систем производства воды для инъекций контрольные замеры следует проводить ежедневно и по крайней мере из одной точки потребления, все точки потребления вместе при этом проверяются раз в неделю.

Таким образом, при валидации системы необходимо доказать, что система позволяет получать воду требуемого качества в течение 20-30 последовательных дней, а также в течение 1 года.

В результате валидации получают, во-первых, необходимые данные для разработки инструкций, во-вторых, данные, показывающие, что система в состоянии постоянно производить воду, отвечающую необходимым характеристикам, а также данные, показывающие, что сезонные

изменения исходной водопроводной воды не влияют на работу системы или качество конечного продукта.

Приложение N 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ПО ФС-2619-97 И ФС-2620-97

Показатели	Единицы измерения	Вода очищенная	Вода для инъекций
Внешний вид		Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса
РН		5,0-7,0	5,0-7,0
Сухой остаток	%	< 0,001	< 0,001
Восстанавливающие вещества		По методу ФС-2619-97	По методу ФС-2619-97
Диоксид углерода		По методу ФС-2619-97	По методу ФС-2619-97
Нитраты и нитриты	мг/мл	< 0,0002 <*>	< 0,0002 <*>
Аммиак	мг/мл	< 0,0002	< 0,0002
Хлориды	мг/мл	< 0,0001 <*>	0,0001 <*>
Сульфаты	мг/мл	< 0,003 <*>	< 0,003 <*>
Кальций	мг/мл	< 0,0035 <*>	< 0,0035 <*>
Тяжелые металлы	мг/мл	< 0,0005	< 0,0005
Микроорганизмы	ед./мл	< 100 при отсутствии бактерий семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	< 100 при отсутствии бактерий семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.
Пирогенность		-	не пирогенна (по ГФ XI, вып2, с.183)

<*> Указана величина, соответствующая чувствительности метода по ГФ XI, вып. I, с. 165.

<*> Указана величина в соответствии с Европейской Фармакопеей, использующей аналогичный метод для определения нитратов.

Приложение N 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТРЕБОВАНИЙ
К ВОДЕ ОЧИЩЕННОЙ И К ВОДЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ**

Вода очищенная.

Требования к воде очищенной по ФС 42-2619-97 по большинству разделов совпадают с требованиями к аналогичной воде в Фармакопее США (USP XXIII, 1995) и Европейской Фармакопее (EP, 2 1989, 1990 гг.). Совпадают такие показатели, как сухой остаток, сульфаты, восстанавливающие вещества. По хлоридам и аммиаку требования очень близки, по pH требования совпадают в отечественной ФС и USP, в EP вместо pH оценивается кислотность и щелочность.

Допустимое содержание по тяжелым металлам в EP в 5 раз меньше, чем в отечественной ФС, в USP условия анализа близки к условиям анализа в ГФ XI.

Диоксид углерода определяется в USP по аналогичной методике, в EP - не определяется.

Нитраты и нитриты в USP не определяются, в EP определяются по аналогичной методике.

Микробиологическая чистота в USP и EP в отличие от отечественной ФС не оценивается, однако данный показатель контролируется при производстве воды.

Вода для инъекций.

Требования к воде для инъекций в EP и в USP соответствуют требованиям этих же Фармакопей на воду очищенную, кроме того, вода оценивается по пирогенности или по содержанию эндотоксинов. Пирогенность оценивается в отечественной ФС и в EP, в USP оценивается содержание эндотоксинов.

В EP и USP включены также статьи на воду для инъекций стерильную. Данная статья относится к расфасованной продукции, которая контролируется по всем вышеперечисленным показателям на воду для инъекций, а также на стерильность и механические включения. В обеих Фармакопеях в данной воде увеличен допуск для сухого остатка. Кроме того, в EP несколько снижены требования по восстанавливающим веществам и хлоридам, по щелочности и кислотности, вместо пирогенности оценивается содержание эндотоксинов.

Отечественная ФС на воду для инъекций в ампулах в настоящее время пересматривается.

Приложение N 3

ПРИМЕР СОСТАВЛЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ ИНСТРУКЦИИ

НПО "МЕДИЦИНА" <*>

СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ИНСТРУКЦИЯ (СОИ) .

ОТДЕЛЕНИЕ : ОБТК

СОИ: 1К10

ПОДГОТОВЛЕНА : _____ /Иванов А.А./ Дата: 11/97

УТВЕРЖДЕНА :

зав. ОБТК : _____ /Петров А.Б./ Дата: 11/97

Пересмотрена : 12/96

СОГЛАСОВАНА :

гл. инженер <*> : _____ /Сидоров В.В./ Дата: 11/97

Страница : 1 из 7

<*> приведена стандартная инструкция гипотетического предприятия, на котором разработана стандартная инструкция для всех операций.

<*> утверждается главным инженером, если не создан отдел гарантии качества.

Операция: контроль качества воды.

I. Назначение. Мониторинг физико-химических, химических и биологических показателей качества воды для инъекций (ВДИ), используемой на НПО "Медицина".

II. Область применения. Вода, получаемая с помощью деионизации и дистилляции и распределяющаяся по закольцованной горячей системе при температуре 85-90 град. С (вода, используемая при приготовлении препаратов, контролируется по всем показателям, предусмотренным в действующей нормативной документации).

III. Периодичность контроля.

1. Химические показатели по ФС 42-2619-97 - 1 раз в неделю из точки распределения воды в бойлерной (точка В1 по табл. 1).

2. Пирогенность - 1 раз в неделю, каждая точка разбора (табл. 1).

3. Микробиологическая чистота - 1 раз в неделю каждая точка разбора.

4. Физические показатели - удельная электрическая проводимость и температура - точка распределения (В1) - каждую неделю, остальные точки разбора - каждую неделю по 5-6 точек по очередности, которая указана в табл. 2.

IV. Методы контроля.

1. Цвет: Метод контроля. Контролируется визуально. Оценка результатов. Цвет должен отсутствовать.

2. Запах: Метод контроля. Контролируется органолептическим методом. Оценка результатов. Запах должен отсутствовать.

3. Прозрачность: Метод контроля. Контролируется визуально. Оценка результатов. Вода должна быть полностью прозрачной.

4. рН Метод контроля. Определяется на рН-метре проверенном на калибровочных растворах.

Оценка результатов. Значение рН должно находиться в пределах 5,0-7,0.

5. Хлориды. Метод контроля. К 10 мл исследуемой воды прибавляют 0,5 мл кислоты азотной, 0,5 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 5 мин. Исследуемый образец сравнивают с контрольным образцом, концентрация которого соответствует чувствительности метода по ГФ XI вып. 1, стр. 165. Контрольный образец готовят в день анализа.

Оценка результатов. Если при наличии опалесценции или помутнения в контрольном образце в исследуемом образце нет ни опалесценции, ни помутнения, то исследуемый образец соответствует требованиям ФС 42-2619-97.

6. Сульфаты. Метод контроля. К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 1 мл раствора бария хлорида, перемешивают и оставляют на 10 мин. Исследуемый образец сравнивают с контрольным образцом, концентрация которого соответствует чувствительности метода по ГФ XI, вып. 1, стр. 165. Контрольный образец готовят в день анализа.

Оценка результатов. Если при наличии опалесценции или помутнения в контрольном образце в

исследуемом образце нет ни опалесценции, ни помутнения, то исследуемый образец соответствует требованиям ФС 42-2619-97.

7. Кальций. Метод контроля. К 10 мл воды прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 1 мл раствора аммония оксалата, перемешивают и оставляют на 10 мин. Исследуемый образец сравнивают с контрольным образцом, концентрация которого соответствует чувствительности метода по ГФ XI, вып. 1, стр. 165. Контрольный образец готовят в день анализа.

Оценка результатов. Если при наличии опалесценции или помутнения в контрольном образце в исследуемом образце нет ни опалесценции, ни помутнения, то исследуемый образец соответствует требованиям ФС 42-2619-97.

8. Аммиак. Метод контроля. К 10 мл воды прибавляют 0,15 мл реактива Несслера, перемешивают и через 5 минут сравнивают с раствором, состоящим из смеси 1 мл эталонного раствора Б, содержащего 0,002 мг иона аммония в 1 мл 9 мл воды свободной от аммиака и такого же количества реактива, которое прибавлено к испытуемому раствору. Исследуемый образец сравнивают с контрольным образцом, концентрация которого 0,00002%. Контрольный образец готовят в день анализа.

Оценка результатов. Если в исследуемом образце окраска раствора не интенсивнее, чем в контрольном образце то исследуемый образец не отвечает требованиям ФС 42- 2619-97.

9. Тяжелые металлы. Метод контроля. К 10 мл воды прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной, 2 капли раствора натрия сульфида, перемешивают и оставляют на 1 мин. Исследуемый образец сравнивают с контрольным образцом, концентрация которого соответствует чувствительности метода по ГФ XI, вып. 1, стр. 165. Контрольный образец готовят в день анализа.

Оценка результатов. По оси пробирки диаметром 1,5 см, помещенной на фоне белой поверхности не должно быть окрашивания, допускается слабая опалесценция.

10. Диоксид углерода. Метод контроля. Воду взбалтывают с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде.

Оценка результатов. Смесь не должна мутнеть в течение 1 часа.

11. Восстанавливающие вещества. Метод контроля 100 мл воды доводят до кипения, прибавляют 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата и 2 мл кислоты серной разведенной, кипятят 10 мин.

Оценка результатов. Розовая окраска должна сохраниться.

12. Сухой остаток. Метод контроля. 100 мл воды выпаривают на водяной бане досуха в фарфоровой чашке вместимостью 150-200 мл и сушат при 100/105 град.С до постоянной массы (предварительно устанавливают массу чашки, используя для этого высушивание также при 100-105 град. С до постоянной массы).

Оценка результатов. Сухой остаток не должен превысить 1 мг (< 0,001%).

13. Нитраты и нитриты. Метод контроля. К 5 мл воды осторожно прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора дифениламина.

Оценка результатов. Не должно появиться голубого окрашивания.

Примечания к п.п. 5 - 12:

1. Все результаты контроля записываются в протокол испытаний по форме N...

2. Все контрольные образцы готовятся на высокоочищенной воде, полученной на установке типа Milli-Q и имеющей удельное электрическое сопротивление не менее 10 МОм·см.

Внимание. Если результаты контроля по какому-либо химическому показателю не соответствуют требованиям ФС 42-2619-97, необходимо повторить анализ, взяв для анализа воду из той же точки разбора и дополнительно еще из одной. Если несоответствие подтверждается, ОБТК информирует службу главного инженера (если на предприятии не создано отделение по гарантии качества) для принятия соответствующих мер.

14. Пирогенность. Метод контроля. По СОИ N...

Если вода из данной точки разбора не проходит по тесту, анализ повторяют. Если результат подтвердился, необходимо информировать ответственного за данный участок водоподготовки по форме N..., а также сообщить начальнику ОБТК и службе главного инженера. Служба главного инженера должна информировать все производственные подразделения, использующие данную воду, и запретить использование до устранения причины загрязнения.

Если вода из нескольких точек разбора не проходит по тесту, информируют немедленно начальника ОБТК и службу главного инженера ОБТК информирует все производственные подразделения и не допускает использование воды до устранения причины загрязнения.

15. Микробиологическая чистота. Метод контроля. По СОИ N...

Из точки распределения в бойлерной (B1) и из точек разбора отбирают по 100 мл воды в стерильную емкость и передают для анализа в ОБТК (необходимо обеспечить правильный отбор пробы, исключая дополнительную контаминацию). Образцы, взятые из точек термостатируемой системы, предварительно охлаждают до комнатной температуры.

15.1. Контроль воды из точек разбора (B2-B11). Объединяют образцы по 100 мл из каждой точки разбора (но не более чем из 4 точек сразу, табл. 3), так, чтобы общий объем пробы не превышал 400 мл. Объединенные пробы анализируют с помощью метода мембранной фильтрации в соответствии с СОИ N... Анализ проводят так, чтобы на одной чашке находилось не более 30 колоний.

Фильтр помещают на чашку со средой N 1 (ГФ XI, вып. 2, стр. 200) и выдерживают в термостате при 30-35 град. С. Учет определения общего количества микроорганизмов производят через 2 дня, окончательный учет - через 4 дня. Результаты записывают в протокол по форме N... Уровень действия - 1 КОЕ/мл Уровень тревоги - 1 КОЕ/10 мл.

Если достигнут уровень действия, анализ повторяют из каждой точки отдельно, результат записывают в протокол по форме N...

15.2. Контроль воды из точки распределения (B1).

Из точки распределения отбирают 3 пробы по 100 мл каждая и анализируют каждую пробу методом мембранной фильтрации в соответствии с СОИ N... Фильтры помещают на три среды при 30-35 град.С на среду N 1 для контроля общего числа микроорганизмов на 4 дня, на среду N 8 для оценки наличия синегнойной палочки - на 4 дня, на среду N 4 для оценки содержания энтеробактерий - на 1-2 дня.

Результаты записывают в протокол по форме N...

Уровень действия:

общее число микроорганизмов - 1 КОЕ/мл

энтеробактерий и синегнойная палочка -1 КОЕ/10 мл.

Если достигнут уровень действия для какой-либо точки, то следует:

- сообщить начальнику ОБТК и начальникам производственных подразделений (направляется копия протокола по форме N...)

- идентифицировать микроорганизмы, используя окраску по Грамму или наборы для идентификации. Сообщить результаты идентификации начальнику ОБТК и начальникам производств, направив им копии протоколов по форме N...

Если достигнут или превышен допустимый уровень в соответствии с ФС 42-2619-97, следует немедленно информировать начальника ОБТК и службу главного инженера для принятия корректирующих действий. Начальник ОБТК отвечает за информацию производственных подразделений о несоответствии воды требованиям ФС 42-2619-97 и не допускает использование воды до устранения причин загрязнения. После устранения причин микробиологического загрязнения вода контролируется по всем параметрам согласно ФС 42-2620-97.

16. Удельная электрическая проводимость и температура.

Для оценки удельной электрической проводимости можно использовать кондуктометр любой марки, например Cole-Panner 5800-05:

- для оценки удельной электрической проводимости использовать проверенный на калибровочных растворах прибор. Калибровочные растворы готовят по СОИ N...;

- температуру в точках разбора измеряют калиброванными температурными датчиками.

Результаты записывают в протокол по форме N...

Должны соблюдаться следующие условия:

- температура 85-90 град. С;

- удельная электрическая проводимость не более 0,5 мкСм/см. Если зарегистрирована температура менее 85 град. С или удельная электрическая проводимость более 0,5 мкСм/см, следует сообщить инженеру, ответственному за поддержание режима системы, а также службе главного инженера, в чьи обязанности входит принятие необходимых мер в соответствии с инструкцией N.

V. Регистрация анализов. Все результаты записываются и хранятся в журнале регистрации результатов анализа ВДИ.

VI Мероприятия, предусматриваемые в случае неполадок в системе. Если возникли неполадки на участке водоподготовки, инженерная служба извещает службу главного инженера по форме N... В извещении должен быть указан источник проблемы, а также необходимые действия для ее устранения. Служба главного инженера обязана оповестить все подразделения о непригодности для использования воды, до особых распоряжений. После проведения корректирующих мероприятий вода вновь анализируется, и, если она соответствует требованиям ФС 42-2620-97, то сообщается о разрешении ее использования.

VII. Литература

ГФ XI, вып. 1, стр. 113, 165

ГФ XI, вып. 2, стр. 183, 193

ФС 42-2619-97

ФС 42-2620-97

Таблица 1

ТОЧКИ РАЗБОРА ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

N точки разбора	Местонахождение (комната N)	Отделение
V1		Бойлерная
V2		Вакцинное
V3		Вакцинное
V4		Вакцинное
V5		Питательные среды
V6		Розлива и Фасовки
V7		Розлива и Фасовки
V8		Питательные среды
V9		Питательные среды

В10	Мойки
В11	Мойки

СОИ N

Утверждено 12/96

Таблица 2

**ОЧЕРЕДНОСТЬ КОНТРОЛЯ ТОЧЕК РАЗБОРА ВДИ
НА УДЕЛЬНУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ ПРОВОДИМОСТЬ И ТЕМПЕРАТУРУ**

Неделя	Контролируемая точка разбора
Нечетная	В1 В2 В4 В6 В8 В10
Четная	В1 В3 В5 В7 В9 В11

Таблица 3

**ГРУППИРОВАНИЕ ТОЧЕК РАЗБОРА ВДИ ДЛЯ
КОНТРОЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ**

Группа	Точки разбора
1	В2 В3 В4 В5
2	В6 В7 В8 В9

СОИ N...

Утверждено 12/96

Приложение N 4

**УДЕЛЬНОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ
И УДЕЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПРОВОДИМОСТЬ**

Между удельным электрическим сопротивлением и удельной электрической проводимостью существует обратная зависимость

$$\Gamma = \frac{1}{\rho_0} \quad (1)$$

где, Γ - удельная электрическая проводимость, мкСм/см;

ρ_0 - удельное электрическое сопротивление, МОм-см.

Ниже приведена таблица для перевода наиболее часто встречающихся значений

Удельная электрическая проводимость, мкСм/см	Удельное электрическое сопротивление МОм-см
0,05	20
0,1	10

0,2		5	
0,5		2	