

МЕТОДЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ И ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Вода для фармацевтических целей относится к ключевым элементам, обеспечивающим безопасность изготавливаемых лекарственных средств. Без применения воды самого разного качества не обходится практически ни одно фармацевтическое предприятие или аптека. Она может использоваться как сырье, вспомогательный материал, а так же как энергоноситель на разных стадиях технологического процесса и для различных целей [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

В зависимости от качества исходной воды, ее химического состава, возможных примесей (механические и коллоидные частицы, микроорганизмы, бактериальные эндотоксины и др.) в технологической схеме получения воды для фармацевтических целей большое значение имеют стадии предварительной очистки: фильтрация, ионный обмен, обратный осмос и др. [8, 9, 10, 11].

Существует несколько типов воды, отличающихся по требованиям к ее чистоте. Отечественной нормативной документацией, регламентирующей требования к воде для фармацевтических целей, являются фармакопейные статьи «Вода очищенная», «Вода для инъекций», «Вода для инъекций в ампулах» и «Вода для инъекций во флаконах» [12, 13, 14, 15, 16, 17].

В качестве основных стандартов в большинстве стран мира наряду с национальными Фармакопеями для оценки качества воды для фармацевтических целей, используются Европейская и Американская Фармакопеи. Наиболее полно представлена классификация видов воды для фармацевтических целей в Европейской Фармакопее-1997, 4 изд., дополнении 4.2. 2002 года и Американской Фармакопее XXV изд. 2002 года [2, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

В Европейскую Фармакопею-1997, 4 изд., дополнении 4.2. 2002 года помимо монографий на «Воду очищенную», «Воду очищенную в упаковке», «Воду для инъекций», «Стерильную воду для инъекций», присутствующих в предыдущем издании, введена новая монография «Вода высокой степени очистки». Данный тип воды введен после проведения в 1999 г. в Страсбурге международного симпозиума, посвященного вопросу о возможности использования обратного осмоса для получения воды для инъекций. Европейским сообществом было решено, что обратный осмос в настоящее время – эффективный метод получения воды очищенной, но не подходит для получения воды для инъекций. Единственным методом получения воды для инъекций согласно Европейской Фармакопее считается дистилляция.

Вода высокой степени очистки предназначена для приготовления лекарственных средств, для которых требуется вода высокого биологического качества, кроме тех случаев, когда требуется вода для инъекций. По мнению Европейских коллег методы получения воды высокой степени очистки менее надежны. Одним из способов ее получения является двойной обратный осмос в сочетании с другими методами, например, ультрафильтрацией или ионным обменом [22, 24].

К воде высокой степени очистки предъявляются те же требования, что и к воде для инъекций (физико-химические показатели, микробиологическая чистота, апиrogenность). [25]. Появление нового типа воды для фармацевтических целей было связано с возможностью ее использования при изготовлении различных лекарственных средств, как альтернативы воде для инъекций. В фармацевтической промышленности вода для инъекций часто используется для приготовления офтальмологических препаратов, стерильных препаратов для носа/ушей, препаратов для нанесения на кожу, поскольку

считается, что вода очищенная не обладает достаточно высоким качеством. В таких случаях рациональнее использовать воду высокой степени очистки, обладающую высокой биологической чистотой [22, 24].

В Американской Фармакопее XXV изд. 2002 сохранены монографии: «Вода для фармацевтических целей», «Вода очищенная», «Вода для инъекций», «Стерильная очищенная вода», «Стерильная вода для инъекций», «Стерильная вода для ирригации и ингаляции» из предыдущего издания [23].

Выбор методов и технологических схем получения воды для фармацевтических целей обусловлен требованиями, предъявляемыми к воде фармакопейными статьями и качеством исходной воды [9, 10, 11, 26, 27].

Поскольку воду для фармацевтических целей получают из воды питьевой, источником которой является природная вода, важным моментом является освобождение ее от присутствующих примесей [28, 29].

Наиболее типичными методами первичной подготовки воды являются:

- грубая фильтрация с помощью песчаных или угольных фильтров для предупреждения коллоидной закупорки;
- хлорирование воды для предупреждения роста и удаления микроорганизмов;
- подкисление, добавление ингибиторов накипи (гексаметофосфата натрия), умягчение для предупреждения накипобразования [6, 9, 30, 31, 32, 33].

Получаемая вода должна соответствовать требованиям на питьевую воду, регламентируемым СанПиН 2.1.4.559.96 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества», которая является исходной для получения воды очищенной и воды для инъекций [33, 34].

При получении воды для фармацевтических целей, питьевая вода подвергается обязательной предварительной обработке, поскольку содержит большое количество нежелательных примесей.

1. Фильтрация

Технология фильтрации играет важнейшую роль в системах обработки воды. Промышленностью выпускается широкий диапазон конструкций фильтрующих устройств в зависимости от применения. Эффективность отсеивания частиц значительно варьирует, начиная от грубых фильтров (гранулированный антрацит [31], кварц или песок для больших систем, или глубинные картриджи для меньших систем), и заканчивая мембранными фильтрами. Устройства и конфигурации систем широко различаются по типам фильтрующей среды и месту использования в технологическом процессе. Гранульные или картриджные фильтры применяются для предварительной (грубой) очистки воды. Они удаляют твердые примеси из подаваемой воды и защищают последующие компоненты системы от загрязнения, которое ухудшает качество работы оборудования и сокращает срок его эффективной службы [32, 35, 36]. Особенности конструкции фильтров могут влиять на качество работы следующим образом: образуются каналы в фильтрующей среде, возникает блокировка из-за заиливания, рост бактерий и потери фильтрующей среды. Поэтому должен осуществляться постоянный мониторинг давления и потока до и после фильтра, обратная промывка, санобработка и замена фильтрующей среды [23, 28, 37, 38]. Важным моментом является подбор размеров фильтра для предотвращения образования каналов или потерь фильтрующей среды из-за несоответствующей скорости потока [6, 9, 19].

Фильтры из активированного угля адсорбируют органические материалы с низким молекулярным весом, окисляющие добавки, хлор и удаляют их из воды [19]. Они используются для достижения определенных качественных параметров воды (обесцвечивание, улучшение ее вкуса и др.) и для защиты следующими за ними единиц оборудования с поверхностями из нержавеющей стали, резиновых деталей, мембран от воздействия агрессивных компонентов воды [35, 39]. Следует отметить, что с момента

удаления активного хлора вода лишается какого-либо бактерицидного агента и, как правило, происходит стремительный рост микроорганизмов. В угольных фильтрах имеются особенно благоприятные условия для развития микробиологической флоры из-за очень большой и развернутой поверхности. Основные трудности при работе с фильтрами из активированного угля состоят именно в их способности контаминироваться микроорганизмами [40], а также выделять бактерии, эндотоксины, мельчайшие частицы угля в фильтрат, образовывать гидравлические каналы. Поэтому важна организация соответствующих высоких скоростей потока воды через угольный фильтр. Основными мерами профилактики являются периодическая санитарная обработка горячей водой или паром, обратная промывка, проверка поглотительной способности и частая замена активированного угля. Вместо фильтров из активированного угля могут быть использованы альтернативные технологии - химические добавки [6, 9, 23, 28, 39, 41].

2. Химические реагенты

Используются в системах очистки воды для снижения уровня микроорганизмов, регулирования pH, повышения эффекта удаления взвешенных частиц и др. Для удаления остаточных количеств химических реагентов необходимы последующие стадии обработки и нейтрализации. В конструкции системы должен быть предусмотрен мониторинг содержания химических реагентов в воде для гарантии удаления как их самих, так и продуктов их реакции [23, 28, 37, 38, 39, 41].

3. Собирательные фильтры

Основное предназначение данных фильтров – удаление органических компонентов и механических частиц, которые могут выделяться фильтрами из активированного угля, ионообменными колонками и различными устройствами предварительной обработки воды в процессе их работы.

Для нормальной работы системы важна постоянная рециркуляция воды через фильтры, их периодическая санитарная обработка и своевременная смена [23, 27, 28].

4. Ионный обмен

Является одним из эффективных методов удаления из воды анионов и катионов [36].

Это одна из важнейших стадий очистки, используемый в большинстве систем получения воды для фармацевтических целей [6, 9, 10, 29, 32, 42].

Ионный обмен основан на использовании ионитов – сетчатых полимеров разной степени сшивки, гелевой или микропористой структуры, ковалентно связанных с ионогенными группами. Диссоциация этих групп в воде или в растворах дает ионную пару – фиксированный на полимере ион и подвижный противоион, который обменивается на ионы одноименного заряда (катионы или анионы) из раствора [42, 43, 44].

Процесс ионного обмена осуществляется путем диффузии ионов растворенного электролита к поверхности сорбента, последующей диффузии ионов растворенного электролита внутрь сорбента, вытеснения подвижного иона сорбента из сферы влияния катионного (анионного) комплекса сорбента и диффузии вытесненного подвижного иона из фазы сорбента в раствор [6, 9].

В основном, ионообменные смолы состоят из сферических шариков, приблизительно 0,5-1,2 мм в диаметре. Ионообменные смолы могут различаться по цвету, но чаще всего они представляют собой материал темно-желтого цвета. Смолы, особенно анионообменные, обладают характерным аминоподобным запахом [29, 42].

Включение в состав смол различных функциональных групп приводит к образованию смол избирательного действия.

При химическом обессоливании обмен ионов является обратимым процессом между твердой и жидкой фазами. В процессе обмена не происходит значительного

изменения в структуре ионообменной смолы, в которой один из ионов всегда связан с сеткой высших полимеров и, таким образом, нерастворим и неподвижен в твердой фазе. Противоположно заряженный ион является подвижным.

Ионообменные смолы делятся на анионообменные и катионообменные. В катионообменной смоле подвижными ионами являются ионы H^+ , в анионообменной – OH^- . Катионообменные смолы содержат функциональные группы, способные к обмену положительных ионов, анионообменные – к обмену отрицательных [9].

Смолы могут быть дополнительно разделены на 4 группы: сильнокислотные, слабокислотные катионообменные смолы и сильноосновные и слабоосновные анионообменные смолы [29, 42].

Существует два типа ионообменных аппаратов, как правило, колоночных:

- С отдельным слоем катионита и анионита;
- Со смешанным слоем.

Аппараты первого типа состоят из двух последовательно расположенных колонок, первая из которых по ходу обрабатываемой воды заполнена катионитом, а вторая – анионитом. Аппараты второго типа состоят из одной колонки, заполненной смесью этих ионообменных смол. Питьевая вода подается в колонки снизу вверх [28, 29, 42].

Двухступенчатые ионообменники могут быть сконструированы таким образом, чтобы можно было ежедневно проводить регенерацию. Смешанные ионообменные установки имеют более долгий срок службы вследствие незначительной «солевой нагрузки». Такие системы могут эксплуатироваться без регенерации в течение нескольких недель, что в свою очередь может иметь следствием микробиологическое загрязнение установки. В связи с этим конструкция ионообменной установки должна обеспечить постоянный и непрерывный поток воды через колонку [10, 29, 42].

Однако смолы обладают рядом существенных недостатков, которые затрудняют их использование:

- Большинство ионообменных смол обладает низкой гидрофильностью, что обуславливает малую скорость диффузии ионов внутрь гранул смолы и низкую скорость сорбции и десорбции;
- На практике ионообменные смолы применяются в виде гранул, слеживание которых в колонке во время процесса сорбции вызывает необходимость проведения принудительного взрыхления приводящего к постепенному механическому разрушению гранул в процессе эксплуатации;
- Ионообменные смолы требуют частой регенерации для восстановления обменной способности [10, 28, 29, 31, 32, 37, 38, 42, 43].

Регенерация ионообменных смол производится растворами кислоты хлористоводородной (для H^+ -формы) и натрия гидроксида (для OH^- -формы). Регенерация производится по противоточной схеме – сверху вниз. На качество регенерации влияет выбор регенерирующего раствора, тип ионообменной смолы, состав насыщенного слоя ионитов, скорость, температура, чистота, тип и концентрация регенерирующего раствора, время его контакта с ионитами [3, 9, 23, 28, 29, 31].

Для приготовления растворов кислоты хлористоводородной и натрия гидроксида, их хранения и защиты персонала от возможных утечек, необходимы специальные емкости.

В процессе регенерации образуется большое количество сильно кислых и сильно щелочных промывочных вод, которые должны подвергаться нейтрализации перед сбросом в систему сточных вод [28].

Трудности в эксплуатации ионообменных аппаратов могут быть связаны с загрязнением воздуха (при регенерации устройств со смешанным слоем), образованием каналов, воздействием химических добавок, заиливанием смол и др. [29,42].

Системы ионного обмена требуют предварительной очистки от нерастворимых твердых частиц в потоке воды во избежание загрязнения смолы и ухудшения ее качества [28].

Ионообменная технология обеспечивает классическое обессоливание воды и является экономичной системой при получении воды для фармацевтических целей. Данная технология позволяет получать воду с очень низким показателем удельной электропроводности.

Однако при длительном использовании ионообменников может спонтанно возникнуть проблема роста микроорганизмов, поэтому требуется периодическая регенерация и дезинфекция после исчерпания обменной емкости используемых смол [40]. Для снижения микробной контаминации используются УФ-лампы, постоянная рециркуляция воды в петле распределения, сведение к минимуму или вообще исключение перерывов в работе оборудования (скорость течения через эту систему должна быть такая же, как во время нормального рабочего цикла) [28, 36, 37, 38, 42].

Для оценки безопасности и эффективности работы ионообменной установки необходим постоянный физико-химический и микробиологический контроль, мониторинг проводимости (как правило, в потоке). Регенерируемые колонки со смолой (если они регенерируются после демонтажа оборудования) могут также стать источником контаминации и должны быть объектом тщательного мониторинга [23, 41].

Несмотря на все положительные стороны, метод ионного обмена не может давать микробиологически чистую воду, в связи с чем эта вода не может быть использована для приготовления парентеральных лекарственных средств.

5. Умягчение

Является частным случаем ионного обмена.

Умягчители воды удаляют такие катионы, как магний и кальций, т.е. позволяют понизить жесткость воды. Умягчение значительно снижает содержание ионов перед подачей воды на ионообменники или мембраны обратного осмоса [6, 9, 19, 28].

Обычно используются автоматические колонки - умягчители, заполненные катионитом (натрия хлоридом)[41].

Необходимым условием является частая регенерация смол раствором натрия хлорида. Трудности в работе с ними заключаются в повышенном росте микроорганизмов, образовании каналов из-за неправильно выбранной скорости потока, органическом загрязнении смолы, растрескивании смоляных элементов и загрязнении от раствора, применяемого при регенерации.

Обязательным является правильная организация рециркуляции воды в периоды ее малого потребления, подбор соответствующей частоты регенерации, мониторинг жесткости воды и последующая фильтрация для удаления выделяемых частиц смолы, периодическая санобработка смолы и регенерирующего раствора, использование УФ-облучения [23, 28].

6. Электродеионизация

Является разновидностью ионного обмена. Системы электродеионизации используют комбинацию смеси смол, выборочно проницаемых мембран и электрического заряда для обеспечения непрерывного потока (продукта и концентрированных отходов) и непрерывной регенерации. Подаваемая вода распределяется на три потока. Одна часть потока проходит через каналы электродов, а две другие части попадают в каналы очистки и концентрирования, которые представляют собой слои смолы, помещенные между анионной и катионной мембранами. Смешанные слои ионообменных смол задерживают растворенные ионы. Электрический ток направляет захваченные катионы через катион-проницаемую мембрану к катоду, а анионы через анион-проницаемую мембрану к аноду. Ионообменная смола с обеих сторон мембраны усиливает перенос катионов и анионов

через мембраны. Катион-проницаемая мембрана предотвращает поступление анионов к аноду, а анион-проницаемая мембрана предотвращает поступление катионов к катоду. В результате ионы концентрируются в этом отсеке, из которого они смываются в сток. В результате получается очищенная вода высокого качества. Разделение воды в канале очистки (секция смолы) электрическим потенциалом на ионы водорода и гидроксила позволяет осуществлять непрерывную регенерацию смолы.

С помощью процесса электродеионизации возможно удаление минеральных веществ. Эффективность метода зависит от исходного содержания примесей, скорости подаваемого потока воды в систему и предшествующих стадий водоподготовки. Метод электродеионизации целесообразно использовать после стадии обратного осмоса. Процентное содержание общих растворенных в воде веществ снижается более чем на 99%, удельная электропроводность снижается более чем в 15 раз. Содержание общего органического углерода может уменьшиться на 50-90% в зависимости от состава органических веществ в воде и стадий предварительной очистки. Растворенный диоксид углерода переводится в бикарбонат ион и выводится в виде растворимого вещества. Удаление растворенного диоксида кремния составляет 80-95% в зависимости от условий и режима работы.

Технология электродеионизации имеет ряд преимуществ:

- Является неэнергоёмким процессом;
- Осуществляется непрерывная регенерация;
- Не нужна замена смолы, поскольку смола не истощается;
- Не останавливается производство воды из-за истощения смолы;
- Достаточно низкие затраты на обслуживание;
- Не требуется химических реагентов для регенерации [21, 23, 45, 46, 47].

Данной технологии очистки воды присущи практически все недостатки, характерные для ионного обмена. Необходимым условием использования установки электродеионизации является температура воды, которая должна быть в пределах 10-35°C и уровень свободного хлора, не превышающий 0,1 мг/л. Для дальнейшего снижения микробиологического загрязнения может быть необходимым использование УФ-облучения или использования субмикронной фильтрации [23, 48].

Санитарная обработка блока электродеионизации должна проводиться периодически с использованием надуксусной кислоты, натрия гидроксида и др. [28].

7. Электродиализ

Механизм разделения основан на направленном движении ионов в сочетании с селективным действием мембран под влиянием постоянного тока.

При использовании электродиализа потери воды составляют не более 5%, уровень растворимых солей снижается на 40-50%. Затраты на электроэнергию составляют 1,1 кВт на 1000 литров воды. Не требуется добавления химических веществ для поддержания нормальной и продолжительной работы оборудования.

Однако этот метод менее эффективен по сравнению с электродеионизацией, поскольку в нем не участвуют смолы, улучшающие процесс удаления ионов и протекающий поток. Кроме того, устройства электродиализа для поддержания хорошего качества работы требуют периодической смены полярности и промывки. Данный метод может быть предложен как предварительный этап перед процессом ионного обмена для снижения частоты регенерации смол или как этап подготовки воды к дистилляции [23, 27, 28, 29].

8. Обратный осмос

Обратный осмос – это процесс перехода растворителя (воды) из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления. Избыточное рабочее давление солевого раствора в этом случае намного больше осмотического. Движущей

силой обратного осмоса является разность давлений. Для получения воды методом обратного осмоса, нужно создавая избыточное давление, превышающее осмотическое, «заставить» молекулы диффундировать через полупроницаемую мембрану в направлении, противоположном прямому осмосу, т.е. со стороны высокоминерализованной воды в отсек чистой воды, увеличивая ее объем [9, 19, 27, 28, 32, 44, 49].

Обратный осмос обеспечивает самый тонкий уровень фильтрации. Обратноосмотическая мембрана действует, как барьер для всех растворимых солей, неорганических молекул, органических молекул с молекулярной массой более 100, а также для микроорганизмов и пирогенных веществ. В среднем содержание растворенных веществ после стадии обратного осмоса снижается до 1-9%, органических веществ – до 5%, коллоидные частицы, микроорганизмы, пирогены отсутствуют. Вода, получаемая обратным осмосом, содержит минимальное количество общего органического углерода [6, 32, 35, 50].

Для разделения применяют мембраны двух типов:

1. Пористые – с размером пор 10^{-4} - 10^{-3} мкм. Селективная проницаемость основана на адсорбции молекул воды поверхностью мембраны и ее порами. Адсорбированные молекулы перемещаются от одного центра адсорбции к другому, не пропуская соли.
2. Непористые диффузионные мембраны образуют водородные связи с молекулами воды на поверхности контакта. Под действием избыточного внешнего давления эти связи разрываются, молекулы воды диффундируют в противоположную сторону мембраны, а на образовавшиеся вакансии проникают следующие. Таким образом, вода как бы растворяется на поверхности и диффундирует внутрь слоя мембраны. Соли и почти все химические соединения, кроме газов, не могут проникнуть через такую мембрану.

Обратноосмотические мембраны, используемые в фармацевтической промышленности изготавливаются из ацетата целлюлозы, полиамида (ароматических и алифатических), а также в виде композитных мембран, где активный слой может быть выполнен из полиамидов, полиэфиров, полисульфона [28, 29, 50].

Установка обратного осмоса, как правило, состоит из насоса высокого давления, пермеатора и блока регулирования, поддерживающего оптимальный рабочий режим.

Важным показателем работы установки обратного осмоса является коэффициент оборота, т.е. доля полученного пермеата и концентрата [6, 9, 28, 50].

Среди преимуществ обратного осмоса следует отметить простоту и независимость от соленосодержания исходной воды, низкие энергетические затраты и значительно невысокие затраты на сервис и технический уход. Система достаточно легко подвергается мойке, дезинфекции и очистке, не требует использования сильных химических реагентов и необходимости их нейтрализации [9, 35, 48, 51, 52].

При осуществлении осмотического процесса определенную проблему представляет выбор мембран, обладающих хорошей однородностью. Размеры пор мембран должны находиться в пределах $3,5-5 \cdot 10^{-4}$ мкм. Вместе с тем они должны обеспечивать высокую скорость протекания воды. Выбор мембран должен быть основан на требованиях, предъявляемых к водоподготовке, рабочим условиям и характеристикам, условиям санации, безопасности, источнику подаваемой в систему воды.

Обратный осмос обычно используется в системах получения воды для фармацевтических целей в следующих случаях:

- перед установками ионного обмена для снижения расхода кислоты и щелочи, необходимой для регенерации;
- для получения воды очищенной, и как подготовительный шаг перед дистилляцией для получения воды для инъекций;
- как конечный этап для получения воды для инъекций (двухступенчатый осмос) [28, 47, 48].

Для получения воды для фармацевтических целей в последнее время применяют двухступенчатую систему обратного осмоса. Предварительно вода поступает на первую ступень обратного осмоса. Образующийся при этом концентрат сбрасывается. Пермеат подается на вторую ступень обратного осмоса и еще раз подвергается очистке. Так как концентрат от второй ступени обратного осмоса содержит меньше соли, чем питающая обратноосмотическую установку вода, его можно смешать с подаваемой водой и тем самым вернуть в систему [29, 35, 36, 47].

При использовании обратного осмоса, как предварительной ступени очистки воды, возможно использование одноступенчатой установки. При большой солевой нагрузке и высоком содержании хлоридов в воде данная установка не может обеспечить качество получаемой воды, регламентированное Фармакопеей [10, 47].

У этого метода есть свои недостатки. Обратный осмос не способен полностью удалять все примеси из воды и обладает низкой способностью к удалению растворенных органических веществ с очень малым молекулярным весом

По сравнению с системами ионного обмена обратный осмос не позволяет значительно снизить удельную электропроводность, в частности из-за высокого содержания углекислого газа в воде. Дioxid углерода обычно свободно минует обратноосмотические мембраны и попадает в пермеат в тех же количествах, что и в исходной воде. Во избежание этого, рекомендуется использовать анионообменные смолы перед обратноосмотическим модулем [32, 47, 48].

Материал мембран является достаточно хрупким, возможно нарушение его целостности, и, вследствие этого, нарушение работы всей обратноосмотической установки. Поэтому чрезвычайно важен выбор соответствующего материала мембран (в случае использования мембран из ацетата целлюлозы требуется, чтобы концентрация свободного хлора в исходной воде была ниже 0,5-1,0 мг/л, в то время, как для полиамидных/композитных мембран хлор должен быть полностью удален (табл.1) [28].

Таблица 1

Условия, необходимые для работы обратноосмотических мембран

Материалы	Ацетат целлюлозы	Полиамид композитные	Полисульфон композитные
рН	4-7	2-11	2-12
Предел содержания свободного хлора, мг/л	1,0	0,05*	5,0
Защита от микроорганизмов	плохая	хорошая	хорошая
Пределы рабочих температур, °С	15-28	5-50	15-50
Степень удаления примесей, %	90-98	97-99	95-98
Предел температуры для санитарной обработки, °С	30	50-80	70
Возможный уровень растворенных веществ, подаваемых на установку, мг/л	30-1000	30-1000	30-1000
Коллоидный индекс	5	5	5

*- для наилучшей работы необходимо отсутствие свободного хлора

При использовании мембран, не выдерживающих воздействие свободного хлора, возможным решением является использование угольного фильтра или соединений, содержащих натрия сульфит [27, 28, 32, 37, 38].

Обратноосмотические мембраны неустойчивы к воздействию высоких температур. Поэтому необходимо обеспечить охлаждение воды, если она поступает на установку нагретой.

Ультрафильтрационные мембраны могут накапливать грязь. Поэтому их следует эксплуатировать в перекрестном потоке, т.е. вдоль поверхности мембраны всегда должен идти поток, который уносит отделенный материал, в связи с чем, наряду с фильтратом (пермеатом), образуется концентрат. Как правило, в такой системе предусматривается цикл обратной фильтрации, при котором поток фильтрата движется назад сквозь мембраны, чтобы отделить отложившийся материал, который выводится вместе с концентратом [9, 28, 48].

Некоторые вещества, такие как сульфаты бария, стронция, кальция карбонат, кремниевая кислота и др. могут забивать поры мембран. В связи с этим, прежде чем эксплуатировать систему обратного осмоса, необходимо определить коллоидный индекс. Блокирование мембран можно предотвратить добавлением средств, препятствующих образованию отложений или использованием стадий предварительной очистки.

Примеси железа также могут стать причиной ухудшения работы системы обратного осмоса. При высоком содержании железа в питьевой воде, необходимо проводить осаждение железа с последующей фильтрацией [10].

Из выше сказанного следует, что для эффективной работы обратноосмотических установок необходимо учитывать качество исходной воды и осуществлять грамотный выбор методов ее предварительной обработки и конфигурацию системы в целом [11, 39].

Химическая очистка мембран является несложной процедурой и состоит в обеспечении рециркуляции раствора кислоты, щелочного раствора с детергентом, дезинфицирующего раствора (содержащего в зависимости от мембраны активный хлор, формалин или бисульфит натрия) [28].

Теоретически мембраны должны задерживать микроорганизмы и пирогены всех видов. Однако результаты практических исследований достаточно противоречивы. Это связано с отсутствием надежного метода проверки интегральности модулей обратного осмоса, обнаружения малых отверстий в мембране, трещин в нитях или дефектов в уплотнении. Сама мембрана может подвергаться химическим или микробиологическим изменениям, которые достаточно трудно обнаружить с помощью статистического контроля образцов. Поэтому многие страны с осторожностью относятся к возможности использования такой воды для изготовления парентеральных растворов [25, 53].

При использовании мембран их необходимо менять 3-4 раза в год или чаще, что является не очень удобным.

Получаемая этим методом вода холодная (большинство систем используют воду с температурой от 5 до 28°C), что увеличивает возможность микробной контаминации [6, 8, 37, 38]

Недостатком обратного осмоса можно считать и достаточно высокие требования к воде, подаваемой на установку, и тем самым необходимость использования дорогостоящей предварительной обработки.

Контроль систем обратного осмоса осуществляется испытанием целостности мембран. Обязателен контроль уровня микробной контаминации и содержания общего органического углерода [40, 41, 54]. Необходим мониторинг перепада давлений, удельной электропроводности, объема получаемого концентрата [23, 28].

9. Наночистка

Данный вид предварительной очистки воды предназначен для удаления органических веществ с молекулярной массой от 250 до 1000, некоторых ионов (обычно двухвалентных). Это более экономичный процесс с точки зрения расхода воды и использования более низкого давления, чем при обратном осмосе.

Основными недостатками данного метода, как и других методов, основанных на фильтрации воды, является частая смена фильтров, заиливание, нарушение целостности мембран, микробиологическая контаминация [21, 23, 27].

10. Ультрафильтрация

Представляет собой еще одну технологию, использующую полупроницаемые мембраны, но в отличие от устройств обратного осмоса она работает в большей степени за счет механической сепарации. Ультрафильтрация, как правило, предназначена для удаления из воды пирогенов и других растворенных органических веществ, молекулярная масса которых превышает 10000 [19]. Благодаря фильтрационной способности мембраны значительно снижается содержание макромолекулярных и микробных загрязнителей таких, как бактериальные эндотоксины. Эта технология может оказаться подходящей в качестве промежуточной или заключительной стадии процесса очистки. Подобно обратному осмосу, эффективная работа ультрафильтрационной установки зависит от предварительной водоподготовки.

Основные трудности, связанные с ультрафильтрацией, заключаются в совместимости материала мембран и санитарных агентов, заиливании мембран частицами и микроорганизмами, нарушении целостности мембран, сохранении загрязняющих веществ в картридже и нарушении целостности уплотнительных прокладок.

Для решения этих проблем необходимо правильно выбирать вид и агенты санитарной обработки, конструкцию, позволяющую осуществлять промывку поверхности мембран и регулярную замену картриджей. Необходимо избегать застоя воды, способствующего росту бактерий в резервных или находящихся в состоянии ожидания устройствах, что особенно важно при использовании параллельной или последовательной их конфигурации.

Для контроля эффективности работы ультрафильтрационной установки необходим постоянный мониторинг температуры подаваемой воды, общего органического углерода, перепада давлений, проведение испытаний на целостность фильтров, микробиологический контроль [21, 27, 28, 50, 55].

11. Микрофильтрация

Микрофильтрация позволяет удалить из воды мелкие частицы и микроорганизмы. В настоящее время используются различные фильтры: глубинные (керамические, фарфоровые, фторопластовые (размер пор 3-4мкм), стеклянные (около 2 мкм), бумажно-асбестовые (менее 0,3мкм).

Фильтры с диаметром 2-3 мкм используют перед мембранами обратного осмоса и ультрафильтрации. Фильтры с диаметром пор 0,22 мкм – в конце системы получения воды для инъекций и в системах распределения с целью предотвращения механической и микробиологической контаминации. Фильтры с диаметром пор 0,22 мкм используются на конечном этапе при изготовлении парентеральных лекарственных средств, которые не подвергаются термической стерилизации [19, 27, 28].

12. Дистилляция

Является традиционным, эффективным и надежным методом, обеспечивающим высокую степень очистки, возможность получения горячей воды и обработки паром [6, 9, 19, 32, 49], что важно при производстве лекарственных средств в соответствии с правилами GMP [56].

Общий принцип получения воды этим методом заключается в следующем: питьевая вода, прошедшая предварительную подготовку, поступает в дистиллятор, состоящий из трех основных узлов: испарителя, конденсатора и сборника. Испаритель с водой нагревают до кипения. Пары воды поступают в конденсатор, где они сжижаются и в

виде дистиллята поступают в сборник. Все нелетучие примеси, находившиеся в исходной воде, остаются в дистилляторе [9, 43, 44, 49].

Для получения воды для фармацевтических целей используют дистилляторы, которые отличаются друг от друга по способу нагрева, производительности и конструктивным особенностям [57]. Метод однократной дистилляции неэкономичен, так как при его использовании для получения 1 л дистиллята требуется 11 л исходной воды. Более эффективным и экономичным, по сравнению с обычной дистилляцией, является многоколоночная дистилляция [9, 28, 49].

Этот метод менее дорог как с точки зрения денежных затрат, так и по соотношению расхода питающей воды и объема получаемого дистиллята. Основной принцип многоколоночного дистилляционного аппарата состоит в том, что требующаяся для переноса тепла разница температур (что соответствует разнице давлений) получается при нагреве первой колонны паром с высокой температурой. Пар, полученный в первой колонне, охлаждается в дистиллят, давая ему немного подогреть работающую при более низкой температуре и давлении вторую колонну. Пар второй колонны, в свою очередь, подогревает третью колонну, которая функционирует при атмосферном давлении. Таких колонн может быть несколько. Только в последней колонне полученный пар требует для охлаждения в дистиллят типичного охладителя с холодной водой. Таким образом, энергию используют на подогрев только первой колонны дистиллятора, а охлаждающую воду – только в последней колонне для охлаждения пара. Увеличивая число колонн, можно уменьшить расход как пара, так и воды, так как в каждой колонне уменьшается количество испаряемой воды и пара в охладителе. По оценкам зарубежных коллег наиболее эффективной с точки зрения энергетических затрат являются четырех- или пяти-колоночные дистилляционные установки [28, 49].

Другим экономичным методом дистилляции является метод термического сжатия. Компрессорный дистилляционный аппарат действует по принципу природных законов для газов: при повышении давления газа, т.е. при сокращении его объема, его температура поднимается. Когда вода в баке кипячения и сам аппарат сначала нагреваются до 100°C подводимой извне энергией, вода начинает при атмосферном давлении кипеть. В этот момент включается насос, в баке снижается давление и одновременно снижается температура газа, т.е. точка кипения воды на стороне всасывания снижается, но с другого конца пар уплотняется и температура и давление со стороны сжатия поднимаются. Полученный таким образом пар под давлением с более высокой температурой используется для подогрева бака кипячения с помощью спирали. Пар остывает и образовавшаяся из пара дистиллированная вода вытекает из аппарата. В аппарате нет обычного конденсатора и не требуется охлаждающей воды. Если дистиллированную воду используют холодной, оставшееся в дистилляторе тепло почти полностью переносится в питательную среду в теплообменник. При включенном термокомпрессоре и стабилизации работы дистилляционного аппарата дополнительной энергии не требуется [9]. Недостатками этого метода являются возможность попадания в чистую воду посторонних частиц, высокий уровень шума и необходимость в постоянном техническом обслуживании. Поэтому данный метод практически не используется при получении воды для фармацевтических целей.

По мнению многих российских и зарубежных специалистов метод дистилляции должен использоваться на конечной стадии получения воды для инъекций, поскольку по сравнению с обратным осмосом, он является более надежным методом получения воды требуемого качества [6, 43, 57].

К достоинствам этого метода, несомненно, можно отнести высокую степень очистки, возможность получения горячей воды, обработки паром [9, 37, 38].

К недостаткам метода дистилляции следует, в первую очередь, отнести его достаточно высокую стоимость и значительное потребление энергии. В связи с возможностью образования накипи на поверхностях дистиллятора, неспособности удалить

газообразные вещества (аммиак) необходимо проводить соответствующую водоподготовку [5, 9, 43].

Контроль эффективности работы дистилляционной установки проводится с помощью анализа получаемой воды по физико-химическим (удельная электропроводность и др.), микробиологическим показателям, апиrogenности [41, 54, 58] Важным так же является своевременная и правильная санитарная обработка оборудования [23, 28].

Одной из важных проблем, связанных с получением воды для фармацевтических целей, не только у нас в стране, но и во всем мире, является микробиологическая чистота воды очищенной и воды для инъекций. Данная проблема является основным предметом для обсуждения на большинстве международных симпозиумов и совещаний.

На различных стадиях водоподготовки, в системах хранения и распределения, для поддержания необходимого микробиологического качества воды для фармацевтических целей широко используется ультрафиолетовое облучение и озонирование.

Ультрафиолетовое облучение

Ультрафиолетовая энергия излучается специальными ртутными лампами низкого давления, изготовленных из специального увиолевого, кварцевого стекла, пропускающего короткие волны ультрафиолетового излучения (фотохимическое окисление воды ультрафиолетовыми лучами с длинами волн 185 и 245 нм может устранять следы органических соединений и убивать микроорганизмы)[19, 59]. Кварцевое стекло способно свободно пропускать 95% ультрафиолета, увиолевое – 75%, в отличие от тефлона, который поглощает 30-40% УФ-облучения. Ультрафиолетовое облучение с длиной волны 254 нм используется для предотвращения роста бактерий в резервуарах питьевой воды).

Ультрафиолетовое излучение, попадающее на бактерии, вирусы, плесень, дрожжевые грибы и водоросли, проходит через их внешнюю мембрану, вызывает фотохимические нарушения ферментных систем, действует на протоплазму с образованием ядовитых органических пероксидов, а также приводит к фотодимеризации тиаминов.

Эффективность ультрафиолетового облучения зависит от ряда факторов: дозы УФ-облучения, вида инактивируемых микроорганизмов и др. Вегетативные клетки более чувствительны к УФ-облучению, чем споровые. Для их гибели требуется доза, в среднем в 10 раз выше.

Ртутные лампы низкого давления вырабатывают ультрафиолетовую энергию низкого давления, возникающую под воздействием электрической дуги (электродов из длинной вольфрамовой спирали, покрытой бария и стронция гидрокарбонатом) в инертном газе (аргон) при подаче на нее напряжения. В результате ртуть переходит в газообразное состояние в оболочке лампы. Атомы ртути достигают высокого энергетического уровня и при возвращении на низкий энергетический уровень возникает излучение.

Для обработки воды УФ-облучением используются аппараты с погруженными или непогруженными источниками излучения.

В аппаратах первого типа лампа помещается внутри водопровода и обтекается водой. В аппаратах с непогруженной лампой, последняя помещается над поверхностью облучаемой воды. Также могут использоваться направляющие пластинки, способствующие возникновению турбулентных потоков воды, подвергающихся излучению. Направляющие пластинки заставляют воду двигаться через камеру вокруг кварцевых оболочек, так что различные микроорганизмы в ней подвергаются УФ-облучению максимально долгое время.

Лучший эффект ультрафиолетового облучения достигается при постоянном облучении водяного потока. Частое включение и отключение агрегата отрицательно сказывается на эффективности работы и снижает срок служения УФ-ламп. Поэтому необходимо обеспечить постоянный поток воды с помощью рециркуляционной петли [43].

Для контроля эффективности работы УФ-аппаратов необходимо измерять интенсивность ультрафиолетового излучения, температуру нагрева ламп во избежание перегорания, осуществлять микробиологический контроль.

Ультрафиолетовые лампы должны заменяться после потери ими 40% эффекта облучения. Важно знать то, что они не перегорают, как обычные осветительные лампы. После 8000 часов эксплуатации кварцевое стекло мутнеет и теряет свою способность полностью пропускать ультрафиолетовое облучение, что ведет к недостаточной эффективности ультрафиолета.

Необходимо помнить о периодической чистке ламп. Интервалы между чистками зависят от качества подаваемой воды [28, 41].

При использовании УФ-ламп еще одной проблемой является хранение уже использованных ламп и утилизация. Эти мероприятия осуществляются специальными службами [23, 28].

Озонирование

Озон является в два раза более сильным окислителем, чем свободный хлор. Поэтому данную технологию возможно использовать для поддержания микробиологического качества воды, особенно в системе распределения. Так как озон имеет короткое время полураспада в воде, он должен подаваться в систему постоянно.

Основным требованием к системам, использующим озон для очистки воды, является обязательное его удаление до получения конечного продукта. Поэтому необходимым является использование УФ-установок, которые переводят озон в кислород.

Преимуществом данного метода, помимо высокой окислительной способности, является то, что не происходит контаминации воды ионами [27, 28, 36, 45].

При получении воды для фармацевтических целей для улучшения качества поступающей воды возможно использование методов электрохимической обработки, позволяющих снизить до минимума содержание ионов, фильтров с положительно заряженной средой, предназначенных для снижения уровня бактериальных эндотоксинов и других методов, позволяющих улучшить качество воды [23, 52, 60, 61].

Таким образом, подготовка и получение воды для фармацевтических целей является сложным, многостадийным процессом, в котором необходимо учитывать ряд важных факторов:

1. Качество исходной (питьевой) воды и наличие в ней различных примесей (солей жесткости, коллоидного железа, свободного хлора и др.);
2. Целенаправленный и обоснованный выбор схемы предварительной обработки воды, обеспечивающей стабильность показателей качества воды для фармацевтических целей и соответствия их требованиям нормативной документации (ФС) с учетом сезонных колебаний качества питьевой воды;
3. Поскольку вода очищенная и вода для инъекций имеют общие требования к качеству за исключением требования апиrogenности/бактериальные эндотоксины (для воды для инъекций), схемы их водоподготовки имеют много общего за исключением последней (заключительной) стадии;
4. Критическая разница между системами получения воды для фармацевтических целей состоит в том, что заключительной стадией производства воды для инъекций может быть только дистилляция (желательно многоколоночная) или обратный осмос (двухступенчатый), а также более жесткий контроль и постоянный мониторинг ее микробиологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. С.А. Валевко, Материалы научно-практического семинара “Система контроля качества лекарственных препаратов в стратегии GMP”, Москва (2000), сс. 9-10.
2. С.А. Валевко, Сб. докладов 10-ой конф. АСИНКОМ, Москва (2000), сс. 3-4.
3. С.А. Валевко, Л.Ф. Соколова, В.В. Карчевская, Сб. докладов 7-ой конф. АСИНКОМ, Москва (1997), сс. 139-145.
4. В.А. Михайленко, Ремедиум, №11, 46-47 (2001).
5. А.Е. Приходько, С.А. Валевко, Материалы 8-ого российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва (2001), сс. 721-722.
6. А.Е. Приходько, Е.М. Крупина, Сб. 4-ой научно-практической конф. молодых ученых и специалистов, посвященной памяти М.Т. Алюшина “Современные проблемы фармации”, Москва (1999), сс.193-201.
7. А.Е. Приходько, Г.В. Долгова, Неугодова Н.П., Материалы обучающего семинара «Биологические методы контроля качества лекарственных средств. Правила GLP и некоторые аспекты проведения доклинических испытаний», Москва (2002), сс. 83-84.
8. С.А. Валевко, Сб. докладов 6-ой конф. АСИНКОМ, Киев (1996), сс. 30-31.
9. С.А. Валевко, Чистые помещения, АСИНКОМ, Москва (1998), сс. 256-273.
10. В. Трампедас, Медицинский бизнес, №11 (77), 17-20 (2000).
11. D.H. Artiss, J. Parent. Drug Association, 32 (2), 89-95 (1978).
12. Государственная Фармакопея СССР XI, Вып.1, Медицина, Москва (1989).
13. Государственная Фармакопея СССР XI, Вып.2, Медицина, Москва (1990).
14. ФС 42-2619-97 «Вода очищенная».
15. ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций».
16. ФС 42-213-96 «Вода для инъекций в ампулах».
17. ФС 42-2998-99 «Вода для инъекций во флаконах».
18. С.А. Валевко, А.Е. Приходько, Материалы обучающего семинара «Современные требования к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий», Москва (2002), с. 95.
19. «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций», МУ-78-113, Москва (1998).
20. K. Haberer, Pharm. Ind., 62 (6), 459-463 (2000).
21. J. Schidt-Nawrot, P. Muller, Pharm. Ind., 62 (6), 464-468 (2000).
22. European Pharmacopoeia, IV-th Ed., supplement 4.2., Strasbourg (2002).
23. United States Pharmacopoeia XXV-th Ed., Rockville (2002)
24. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, The European Agency for the Evaluation of medical products (2001).
25. PDA letter, 35 (2), 11 (1999).
26. А.Е. Приходько, Материалы международной конф. студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2000”, МГУ, Москва (2000), сс. 500-501.
27. Osmonics “Pure Water” Handbook, Second Ed., Osmonics Inc. (1997, 1991), p. 3-142.
28. Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Vol.4 “Water and Steam guide”, First Ed., ISPI (1997).
29. W.V. Collentro, Pharmaceutical Water. System Design, Operation and Validation, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, Illinois (1999), pp. 17, 49, 133, 181, 235, 271.
30. С.В. Костюченко, С.В. Волков, А.В. Якименко и др., Водоснабжение и санитарная техника, №2, 9-12 (2000).
31. B.L. Coulter and D.J. Thomas, J. Parent. Sci. Technol., 40 (4), 122-134 (1986).
32. S.T Dara, J. Validation Technol., 5 (2), 110-117 (1999).
33. «Методические указания по внедрению и применению Санитарных правил и норм СанПиН 2.1.4.559-96 “Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды

- централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества”», МУ 2.1.4.682-97, Москва (1997).
34. “Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества”, СанПиН 2.1.4.559-96, Москва (1996).
 35. J.D. Benedictus, J. Parent. Drug Association, 32 (1), 26-32 (1978).
 36. D.R. Keer, Ultrapure Water, July-August, 40-44 (1993).
 37. S.T. Dara, J. Validation Technol., 3 (4), 49-58 (1999).
 38. S.T. Dara, J. Validation Technol., 4 (1), 62-102 (1999).
 39. I.L.Riera, R.S.Macian and J.M Sune Negre, J. Validation Technol., 6 (1), 454-473 (1999).
 40. A.K. Wietnauer, Ultrapure Water, April, 26-29 (1996).
 41. Guide to inspections of High Purity Water System, PDA (1993).
 42. W.V. Collentro, Pharm. Technol. Europe, 7 (1), 39-47 (1995).
 43. М.Т. Алюшин (ред.), Современные аспекты технологии и контроля качества стерильных растворов в аптеках, Вып.1, Часть 2, Москва (1991), сс. 11-17.
 44. T.E. Ransdell, J. Validation Technol., 4 (4), 270-275 (1998).
 45. A. Burkli, N.J Buser and A. Riester, Swiss Pharma, 21 (9), 16-22 (1999).
 46. G. C. Ganzi and P.L. Parise, J. Parent. Sci. Technol., 44 (4), 231-241 (1990).
 47. P. Precious and J.M. Hutcheson, European Pharm. Review, 37-41 (1999).
 48. A. Pfaffin, Pharm. Ind., 62 (3), 223-230 (2000).
 49. H.C. Kuhlman, J. Parent. Sci. Technol., 35 (2), 54-59 (1981).
 50. Reverse osmosis, Chemical Engineering, 11, 65-77 (1984).
 51. А.А Пантелеев, Т.Л. Ломая, Медицинский бизнес, №6-7, 34-35 (2001).
 52. С.М Элленгорн, Медицинский бизнес, №6-7, 37 (2001).
 53. PDA Fourth International Congress, Exhibition & Workshops, Vienna, 255-266 (1996).
 54. PDA letter, 35 (11), 30-31 (1999).
 55. A. Feigenwinter and P. Wirz, Pharm. Ind., 62 (7), 539-542 (2000).
 56. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP EC), (1993).
 57. J.L. Coates, F.N. Dover and Raley W.B., J. Parent. Sci. Technol., 37 (4), 113-116 (1983).
 58. J.F. Cooper and C.S. Polk, LAL Times, 5 (2), 21-25 (1998).
 59. С.В. Костюченко, С.В. Волков, А.В. Якименко и др., Водоснабжение и санитарная техника, №2, 12-16 (2000).
 60. Зеликсон Ю.И., Фармация, №5, 29-32 (2001).
 61. В.М. Бахир, Ю.Г. Задорожный, Б.И. Леонов и др., (ред. В.М. Бахир), Электрохимическая активация: история, состояние, перспективы, ВНИИИМТ, Москва (1984), сс.3,10.