

Валидация процесса стерилизующей фильтрации



■ А.В. Тарасов, С.А. Тарасова, А.А. Подолец, А.В. Кротов ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир, РФ



В настоящее время российские фармацевтические предприятия вплотную подошли к валидации процесса стерилизующей фильтрации в асептическом производстве фармацевтических препаратов (асептического розлива). В этой статье приводится готовое решение по валидации процесса стерилизующей фильтрации фильтроэлементов на основе гидрофильных и гидрофобных мембран, производства ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир, РФ.

Задачей стерилизующей фильтрации в асептическом производстве фармацевтических препаратов является удаление всех живых микроорганизмов из растворов, которые затем разливаются в асептическую упаковку. Валидация процесса стерилизующей фильтрации должна документально подтвердить возможность фильтрующего элемента (ФЭ) стерилизовать продукт. Процедуры подтверждения стерилизующих свойств ФЭ и системы фильтрации в целом являются достаточно объёмными, сложными и трудоёмкими.

Для того, чтобы помочь производителю фармацевтической продукции в выполнении этой работы, FDA выпустила в 1987 году «Руководство по выпуску стерильных препаратов в условиях асептического производства», в котором намечены и рассмотрены общие принципы и элементы валидации производства. В 1998 году ассоциация производителей парентеральных препаратов PDA опубликовала технический отчёт № 26 «Стерилизующая фильтрация жидкостей». Отчёт отражает теоретические аспекты стерилизующей фильтрации, даёт самые актуальные научно-обоснованные

рекомендации для использования в промышленности и контрольных органах по стерилизующей фильтрации, учитываемые при валидации. Однако, документ следует рассматривать как справочный, а не как обязательный стандарт в стерилизующей фильтрации. В 2013 году на территории Российской Федерации вступили в силу правила GMP, а именно «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», под эгидой Минпромторга РФ. Правила предусматривают необходимость проведения валидации процессов производства лекарственных средств.

Перед валидацией процесса стерилизующей фильтрации каждый производитель парентеральных препаратов должен сформулировать следующие задачи:

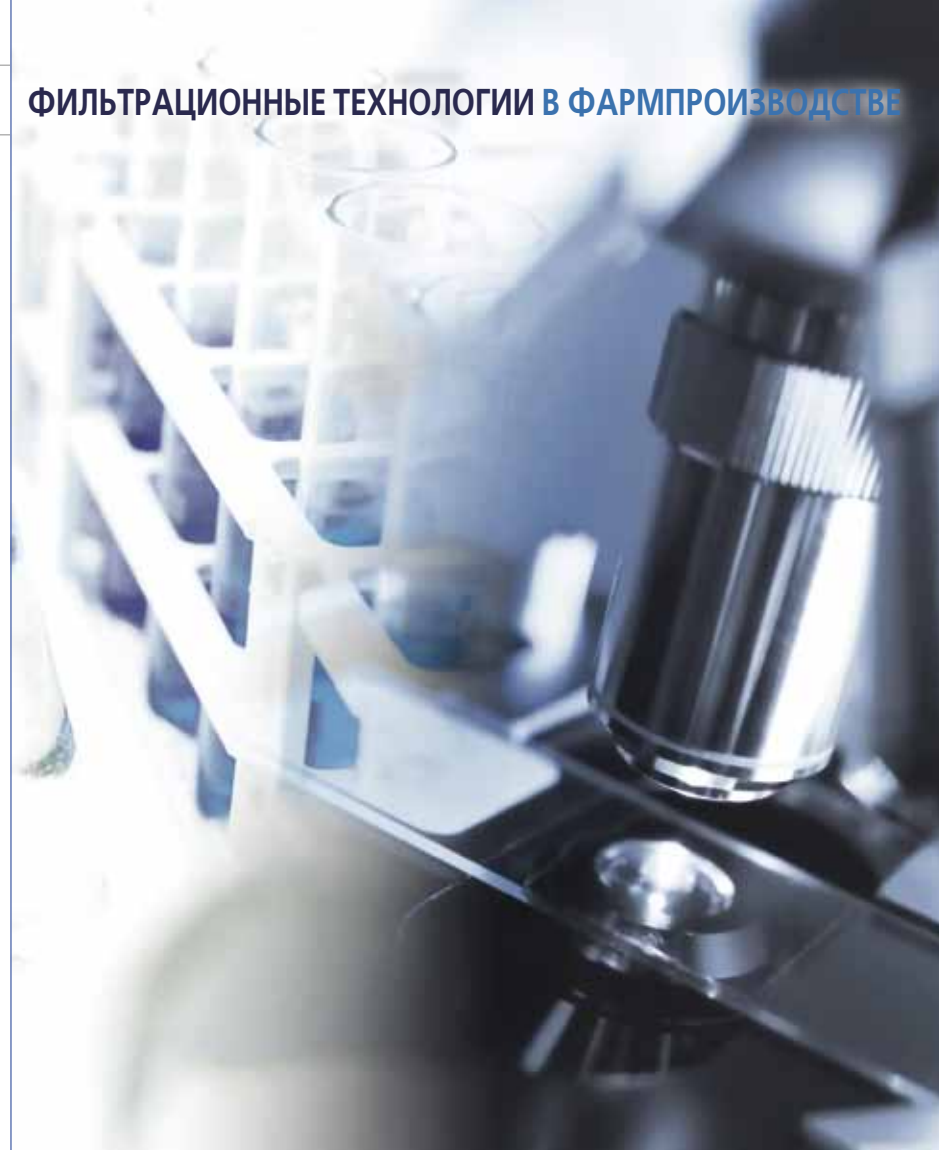
1. Определить параметры работы валидируемого ФЭ в количественных показателях, исходя из смысла использования ФЭ на данном фармацевтическом препарате;
2. Определить сценарий вероятного совпадения наихудших условий работы ФЭ на этой задаче;

3. Исходя из условий наихудшего сценария, провести подбор ФЭ в ходе квалификационной оценки его применимости для данного продукта и на данной задаче;

4. Построить лабораторную модель такой фильтрации и провести ее испытание с документированием всех экспериментальных деталей;

5. Оформить валидационный отчет.

Для ускорения проведения валидации процесса фильтрации и снижения его издержек большая часть экспериментальных данных может быть получена в лаборатории самостоятельно производителями фармацевтических препаратов, путём моделирования производственного процесса. Требуемые для валидации характеристики и свойства ФЭ могут быть взяты из квалификационных документов фирмы-производителя (руководство по валидации ФЭ). Однако, данное мероприятие является весьма дорогостоящим, требующим соответствующей аккредитованной лаборатории и штата высококвалифицированных специалистов.



Компания ООО НПП Технофильтр предлагает готовую услугу по валидации процесса стерилизующей фильтрации, включающую:

- **Микробиологические исследования:**
 - а) Определение антимикробного действия раствора лекарственного средства в отношении тест-микроорганизма *Brevundimonas diminuta*.
 - б) Проведение испытаний на удержание бактерий *Brevundimonas diminuta* мембраной фильтрующего элемента, используемой для стерилизующей фильтрации раствора лекарственного средства, в концентрации 107 КОЕ/см² эффективной площади.
- **Тест на экстрагируемые вещества (количественный)**
- **Тест на химическую совместимость**
- **Определение параметров тестирования для ФЭ смоченного фильтруемым лекарственным средством**
- **Тест на выделение частиц**

Помимо этого, компания ООО НПП Технофильтр предлагает собственные разработки и материалы для поддержки валидации своих клиентов и для упрощения соблюдения следующих нормативных требований:

- Стерилизующие фильтрующие элементы на основе гидрофильных и гидрофобных мембран;
- Руководства по валидации фильтрующих элементов и капсульных фильтров: предоставляет обширную нормативную информацию для фильтров стерилизующего класса, включающие:

а) Описание ФЭ (назначение, материалы конструкции и их химическую совместимость, технические характеристики).

б) Корреляционные исследования с результатами теста целостности.

в) Результаты аттестации ФЭ на биологические и физические тесты. Биологические тесты включают тесты на удержание тест-микроорганизмов культуры *Brevundimonas diminuta*, токсичность конструктивных материалов, тесты на мышах по общей безопасности и на цитотоксины, бактериальные эндотоксины и т.п.

Физические тесты включают тесты на механическую целостность конструкции, замеры скоростей водного потока через ФЭ, стойкость к термическим стрессам, гравиметрический анализ экстрагируемых ФЭ компонентов, стойкость к окислению и т.п.

- Приборы контроля целостности мембранных фильтрующих элементов Техночек-2 и Техночек-3, позволяющие производить быструю, надёжную и точную проверку целостности ФЭ на основе гидрофильных и гидрофобных мембран.
- Документация по квалификации монтажа и функционирования (IQ/OQ).

ЛИТЕРАТУРА

¹ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938).
² Фармацевтические технологии и упаковка №5, 2012. «Technoscheck – инструмент контроля целостности мембранных фильтрационных систем при производстве лекарственных средств».

³ ASTM F 838, Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration.

⁴ PDATechnical Report No. 26 Sterilizing Filtration of Liquids, PDA J. Pharmaceut. Sci. Technol., 52, No. 3/ may-June 1998, Supplement 1.

ООО НПП «Технофильтр»
 600031, г. Владимир,
 ул. Добросельская, 224
 Тел.: +7 (4922) 47-47-41 technofilter@mail.ru, www.technofilter.ru

Прибор контроля целостности мембранных фильтрационных систем **TechnoCheck®3**

ООО НПП «Технофильтр» расширяет функциональные возможности собственного автоматического прибора контроля целостности с микропроцессорным управлением серии TechnoCheck®3.

Новый прибор TechnoCheck®3 имеет полный набор всех стандартных тестов для биофармацевтического производства и позволяет в полном объеме тестировать фильтры, как на основе гидрофильных, так и гидрофобных мембран.

ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

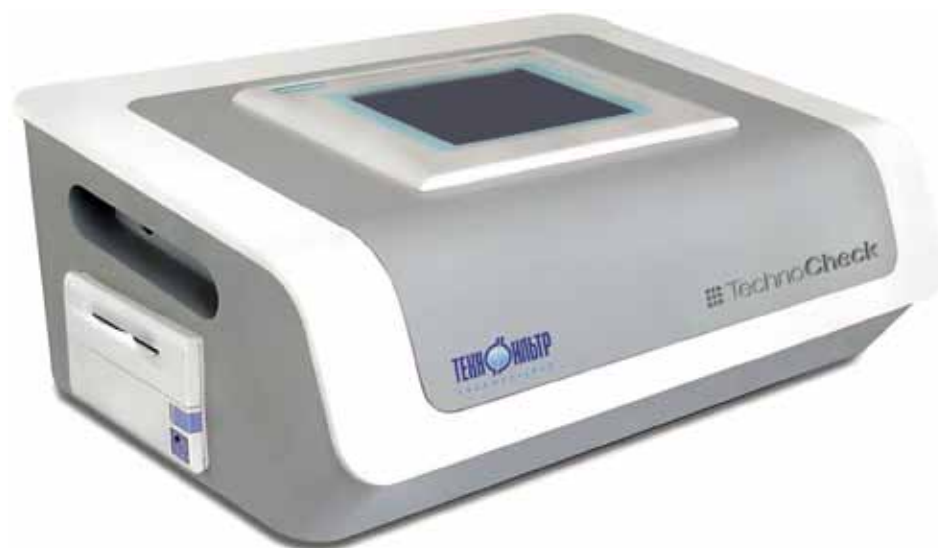
- Точка пузырька (Bubble Point Test)
- Диффузия (DiffusiveFlowTest)
- Падение давления (Pressure Drop Test)
- Водно-интрузионный тест (WIT)

ОСОБЕННОСТИ TECHNOCHECK®3

- Полная автоматизация тестирования.
- Высокая точность, надежность и быстрота измерений.
- Оперативное управление и индикация результатов осуществляется с помощью сенсорной панели управления. Весь интерфейс русифицирован.
- По желанию заказчика прибор может поставляться с англоязычным интерфейсом.
- Быстрый выбор программ и ввод данных.
- Встроенный малоформатный принтер для распечатки результатов теста.
- Предусмотрен свободно программируемый тест для испытания фильтров различных производителей с индивидуальными показателями целостности.
- Реализованы функции контроля герметичности прибора и продувки пневмосистемы.
- Ручной режим «Замачивание» для гидрофильных мембранных фильтров.
- Сохранение результатов тестирования на внешнем USB-flesh накопителе.
- По желанию заказчика прибор может быть дополнительно оснащен QR сканером штрих-кода для быстрого ввода информации о фильтре.
- Предусмотрена возможность удаленного доступа и управления прибором в локальной сети и через Интернет.

СОПРОВОЖДЕНИЕ КЛИЕНТА

- Проведение работ IQ/OQ с оформлением соответствующих документов.
- Обучение персонала на территории заказчика.
- Добавлена возможность трех вариантов калибровки: калибровка прибора на заводе изготовителя, выезд специалистов для калибровки на предприятии заказчика, самостоятельная калибровка.



Спектрометрия в ближней инфракрасной области (NIR) в применении к методам грануляции в псевдооживленном слое



Ключевые слова.

Грануляция и сушка с псевдооживленным слоем, ближняя длинноволновая инфракрасная область спектра, контактные датчики, фланцы, OPC, программируемый логический контроллер / служба передачи цифровых данных

Ключевая идея.

Как добиться глубокого контроля процессов грануляции и сушки, сочетая датчик технологии VIAVI MicroNIR с псевдооживленным слоем с интегрированной модульной инфраструктурой с комплексным решением

ВВЕДЕНИЕ

Технологический прогресс в аналитических контрольно-измерительных приборах и вычислительных системах позволяет лучше контролировать и управлять особо важными процессами для бесперебойной деятельности во многих отраслях промышленности. Это позволило внедрить упреждающие, вместо реактивных, подходы к обеспечению гарантии качества и выпуску продукции в реальном времени. До качества, закладываемого при разработке, и возникновения последующих инициатив по технологии организации процессов, фармацевтическая и связанные с ней отрасли промышленности в достаточной мере не имели правильных руководящих указаний и вспомогательную архитектуру для получения выгоды от ультрасовременных систем контроля и обеспечения качества. Качество, закладываемое при разработке, не является единственным подходом к развитию и поддержанию жизненного цикла изделий, а включает применение многих видов анализа и аналитических инструментов, а также, по мнению специалистов в данной области, является современным подходом к проблеме качества. В течение многих лет спектрометрия в ближней инфракрасной области спектра (NIR) является инструментом процессно-аналитической технологии, выбранной для контроля технологических процессов благодаря своей области применения и аналитиче-

ской точности. Спектрометрия в ближней инфракрасной области спектра часто применяется для контроля технологических процессов в совершенно различных отраслях промышленности, и в литературе для заинтересованного читателя имеется много публикаций.

Инициативы процессно-аналитической технологии касаются как научных исследований и разработок, так и фактического производства, и имеют различные цели. В первом случае целью является понимание прикладной области, что позволяет провести оптимизацию критических параметров процесса (CPPs), зависящую от критических характеристик качества сырья (CQAs).

В последнем случае целью является проведение непрерывного мониторинга с тем, чтобы получить более надежные промежуточные показатели, позволяющие выпустить более безопасную конечную продукцию в более сжатые сроки.

ЗАТРАТЫ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

Применения процессно-аналитических технологий связаны с эпохальными изменениями, произошедшими по сравнению с традиционным подходом, основанным на качестве, обеспечиваемым испытаниями (QbT), к качеству, закладываемому при разработке (QbD), что сильно повлияло на стоимость продукции. Очевидно, что использование традиционного подхода при разработке новых лекарственных



форм позволяет уменьшить количество работы, но позднее, из-за отсутствия знания процесса, в случае отступления от нормативной документации внесение изменений потребует значительного количества времени. Изучение технологического процесса, основанного на качестве, закладываемом при