



Валидация процесса стерилизующей фильтрации

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 возможности 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, контроль за производством продуктов питания и лекарственных средств 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 документ, 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 получения 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 10^7 КОЕ/см² эффективной площади.



- Тест на экстрагируемые вещества
 - Тест на химическую совместимость
 - Определение параметров тестирования целостности 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 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:
 - Описание ФЭ (назначение, материалы конструкции и их химическую совместимость, технические характеристики).
 - Корреляционные исследования с результатами теста целостности.

Результаты аттестации ФЭ на биологические и физические тесты. Биологические тесты включают тесты на удержание тест-микроорганизмов культуры *Brevundimonas diminuta*, токсичность конструкционных 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 и Техночек-3+ позволяющие производить быструю, надёжную и точную проверку целостности ФЭ.
- 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. «Technocheck – 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

ТЕХНОЛОГИИ ФИЛЬТРАЦИИ



30-летний опыт в области разработки и производства микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов

НПП «ТЕХНОФИЛЬТР» – ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ СИСТЕМ ФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ



Области применения

- Препараты парентерального питания, кровезаменители.
- Офтальмологические растворы.
- В производствах биопрепаратов, вакцин, сыровоток крови.
- Галеновые препараты.
- Фильтрация воды очищенной, воды для инъекций.
- Технологический воздух, пар, газы.

Фильтрационное оборудование

- Стерилизующие фильтры (мембранные фильтропатроны и капсулы) для жидких и газообразных сред.
- Фильтры для защиты стерилизующих мембран (глубинные и мембранные фильтропатроны и капсулы).
- Приборы для тестирования целостности мембранных фильтров серии TechnoCheck.
- Корпуса-фильтродержатели для патронных фильтров.
- Фильтрационные установки.
- Лабораторное оборудование для фильтрации и концентрирования.

Система менеджмента качества сертифицирована. ГОСТ ISO 9001-2015 (ISO 9001:2015)

ООО НПП «ТЕХНОФИЛЬТР» / РФ, г. Владимир, ул. Добросельская, 224
Тел.: +7 (4922) 47-47-41 / E-mail: technofilter@mail.ru
www.technofilter.ru / www.technofilter.com