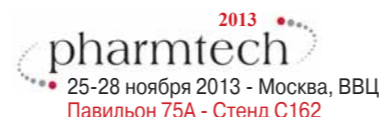


ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА СТЕРИЛИЗУЮЩЕЙ ФИЛЬТРАЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЧАСТЬ 1. КВАЛИФИКАЦИЯ СТЕРИЛИЗУЮЩИХ ФИЛЬТРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ИХ ПРОИЗВОДСТВЕ

■ А.В.Тарасов, С.А.Тарасова, С.В.Андреев, Е.В.Рогожкин, Д.О.Кондрашков
 ■ Е.С.Яворская ОАО НИИ «Медполимер», г. Москва, Россия

ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир, Россия



В настоящей статье рассматриваются процедуры квалификации (валидации) мембранных фильтроэлементов патронного типа (далее ФЭ) для стерилизующей фильтрации растворов, как основного элемента системы для проведения стерилизующей фильтрации, а именно ФЭ на основе полиамида (Nylon₆₋₆₆) марки ЭПМ.К-/020, ЭПМ.К+-/020 и полиэфирсульфона (PES) марки ЭПМ.ПС-/020, производства ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир, РФ.



В соответствии с этими рекомендациями компанией «Технофильтр» подготовлено «Руководство по валидации» мембранных фильтроэлементов для стерилизующей фильтрации жидкостей марок ЭПМ.К-/020, ЭПМ.К+-/020, ЭПМ.ПС-/020 при их производстве, которое является материалом, необходимым для Потребителя для валидации всего технологического процесса стерилизации лекарственного средства методом фильтрования.

Среди всех областей применения для очистки и разделения жидкостей и газов мембранные фильтры, используемые в производстве ЛС, характеризуются самыми строгими требованиями к качеству и условиям их производства и применения, а фильтры для асептического производства растворов термолabile веществ, где метод стерилизации является единственно возможным, наиболее жесткими. Такое повышенное внимание к процессу стерилизующего фильтрования объясняется еще и тем, что фильтрация и сегодня остается достаточно рискованным способом стерилизации.

Гофрированные мембранные фильтроэлементы патронного типа (ФЭ), используемые в производстве ЛС, характеризуются большой площадью поверхности мембранного полотна (до 1м²). Это обстоятельство предъявляет крайне высокие требования к однородности и стабильности исходного микропористого полотна, иначе при использовании невалидированных мембран, появляется риск нестерильности всего объема фильтрата лекарства, который может достигать десятка кубометров.

Возможные дефекты фильтра при установке и сборке, нарушение целостности в процессе эксплуатации, когда ФЭ подвергается гидравлическим и термическим нагрузкам в процессе фильтрации, тестирования, стерили-

1 января 2014 г. на территории РФ планируется вступление в силу правил GMP, а именно документа «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», разработанного под эгидой Минпромторга РФ, (далее – Правила), взамен действующего ГОСТ Р 52249-09 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (далее – ГОСТ Р). И Правила, и ГОСТ Р предусматривают необходимость проведения валидации процессов получения лекарственных средств. В свою очередь для осуществления процедуры валидации необходима квалификация (аттестация) участвующего в техпроцессе оборудования.

В соответствии с Правилами и ГОСТ Р (Часть 1, глава 3, п.3.34) «Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению». Кроме того, «Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции».

зации автоклавированием и паром в линии, – все эти риски диктуют жесткие требования к квалификации (валидации) ФЭ как при их производстве, так и при непосредственном использовании в процессах фильтрации ГЛС.

Кроме того, возможность использования фильтров для медико-биологических задач определяется не только стерилизующей эффективностью, производительностью, механической прочностью, возможностью применения различных способов стерилизации, но и отсутствием выделения токсичных компонентов в стерилизуемую жидкость.

«Руководство по валидации» НПП Технофильтр включает:

- описание ФЭ и основные области его применения;
- обозначение ФЭ по каталогу;
- основные характеристики ФЭ;
- программу квалификационных испытаний;
- методы испытаний;
- результаты квалификационных испытаний, проведенные в НПП «Технофильтр» и в сторонних организациях;
- образец сертификата качества ФЭ.

Важно отметить, что все фильтрующие элементы «Технофильтр» производятся в условиях «чистого» помещения (классы чистоты 7 и 8 ИСО согласно требований GMP на производство медицинской продукции) с соблюдением требований сертифицированной системы менеджмента качества согласно ГОСТ ISO 9001-2011 (ISO 9001:2008) и проходят контроль по специфическим показателям, указанным в программе квалификационных испытаний.

В программу квалификационных испытаний стерилизующих мембранных фильтроэлементов «Технофильтр» входят:

1. Испытания на целостность, включающие испытания на давление «точка пузырька» и скорость диффузии, корреляция данных неразрушающего метода контроля целостности с микробиологическим тестом.
2. Измерение производительности по воде при разных перепадах давления.
3. Определение сдвига pH при фильтрации.
4. Тест на содержание частиц и волокон в фильтрате.



5. Тестирование на биологическую безопасность.

6. Определение содержания окисляемых веществ в фильтрате.
7. Определение содержания экстрагируемых веществ в фильтрате.
8. Определение содержания общего органического углерода в фильтрате.
9. Определение содержания бактериальных эндотоксинов в ФЭ.
10. Определение эффективности удержания и сорбционной емкости по бактериальным эндотоксинам.
11. Определение стерилизующих свойств ФЭ по удержанию тест-культуры *Brevundimonas diminuta*.
12. Определение термостойкости ФЭ (стойкости к автоклавированию).
13. Проверка биологической безопасности, установленная путем санитарно-химических и токсикологических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила GMP РФ. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916)
2. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»
3. Министерство промышленности, науки и технологий Российской Федерации. «Правила организации чистых производств и контроля качества изделий медицинского назначения из полимеров, тканых и нетканых материалов, имеющих контакт с кровью». ПР 64-05-001-2002. Издание официальное 2002.
4. Фармацевтические технологии и упаковка №5, 2012. «Technocheck – инструмент контроля целостности мембранных фильтрационных систем при производстве лекарственных средств».

В настоящее время готовится «Руководство по валидации» для гидрофобных мембранных фильтров из фторопласта (PTFE) марки ЭПМ.Ф4-020 и полипропилена марки ЭПМ.ПП-020, которые рекомендуются к использованию в процессах стерилизующей фильтрации воздуха и газов.

Для контроля целостности мембранных фильтров и фильтрационных систем НПП «Технофильтр» производит автоматические приборы-тестеры серии Technocheck™.



ООО НПП «Технофильтр»
 600016, г. Владимир,
 ул. Б. Нижегородская, 77
 Тел.: +7 (4922) 47-47-41
 Факс: +7 (4922) 47-09-25
 technofilter@mail.ru www.technofilter.ru