



Особенности «частной валидации» стерилизующей фильтрации при производстве жидких лекарственных средств

В настоящее время на территории ЕАЭС производство фармацевтических препаратов должно осуществляться в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (GMP), утвержденными Евразийской экономической комиссией [1]. Правила GMP требуют проведение валидации всех критических стадий процесса фармпрепаратов, в том числе процесса асептического розлива. Валидация асептического производства фармпрепаратов методом стерилизующей фильтрации может проводиться на основании рекомендаций, изложенных в техническом отчете № 26 «Стерилизующая фильтрация жидкостей», подготовленным ассоциацией производителей лекарственных препаратов [2].

Необходимо отметить, что производители стерилизующих фильтров проводят собственные квалификационные испытания (так называемая «общая валидация»), которые включают в себя определение пропускной способности фильтра, пределов термической и химической стабильности, данных об уровне экстрагируемых веществ, корреляции результатов теста на целостность с задержанием микроорганизмов (для фильтров с рейтингом фильтрации 0,2 мкм испытания проводятся на бактериях *Brevundimonas diminuta* в соответствии со стандартом ASTM F-838) [3]. Поскольку условия производства фармпрепаратов очень часто отличаются от условий испытаний, проведенных поставщиком фильтрующих элементов, производитель лекарственных средств вынужден провести «частную валидацию» фильтров в условиях, соответствующих реальному производству. Она должна подтвердить, что используемый фильтр гарантированно стерилизует продукт, при этом не оказывая на него негативного влияния.

Процесс «частной валидации» включает в себя несколько стадий:

1. Определение пределов варьирования производственных условий, на основании которых вырабатывается «наихудший сценарий».
2. Выбор фильтрующего элемента, исходя из данных производителя фильтра о пропускной способности и термохимической совместимости материалов фильтра с лекарственным препаратом в условиях «наихудшего сценария», а также условиями стерилизации (наиболее критичным является выбор мембраны фильтра).
3. Анализ микробиологической природы загрязнений фармпрепарата, технологических сред и окружающей среды. При этом определяется микроорганизм, критический для конкретного процесса стерильной фильтрации. Практически всегда в качестве такого микроорганизма выбирают *Brevundimonas diminuta*.
4. Проведение лабораторных испытаний, моделирующих «наихудший сценарий» процесса фильтрации с регистрацией всех необходимых сведений.

Как показала практика, специалисты отделов контроля качества ведущих фармацевтических заводов России испытывают некоторые сложности при проведении «частной валидации», например, ее проведение требует оснащения заводских лабораторий специализированным

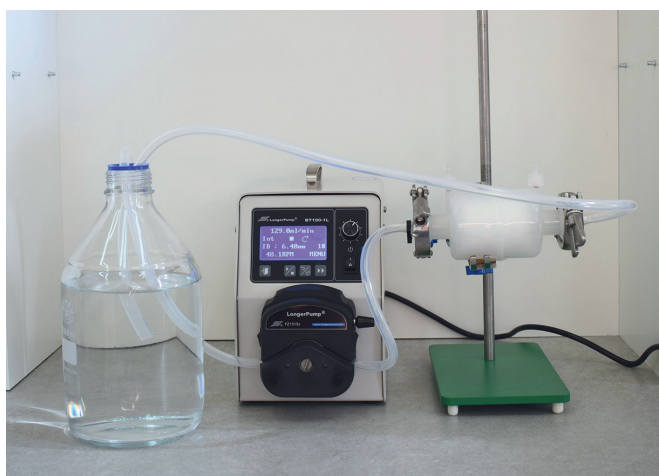


Фото 1. Установка для выделения экстрагируемых веществ

оборудованием и налагает дополнительные требования к квалификации персонала.

За последние несколько лет специалистами ГК «Обнинские фильтры» в коллаборации с несколькими крупными фармацевтическими заводами и профильными институтами России было проведено несколько частных валидаций процессов стерилизующей фильтрации жидких фармацевтических препаратов.

Для решения поставленных задач нами были изготовлены:

- установки для определения экстрагируемых веществ на фильтрах-картриджах и фильтрах-капсулах,
- установки для определения параметров целостности при смачивании водой или препаратом до и после SIP-стерилизации,
- оборудование для проведения микробиологических испытаний в условиях, имитирующих производственный процесс. Специалистами самих предприятий была установлена химическая совместимость мембраны и продукта (в том числе определена сорбционная активность материалов фильтра по отношению к компонентам фармпрепарата), была подтверждена стерилизующая способность мембраны фильтра при бактериальной

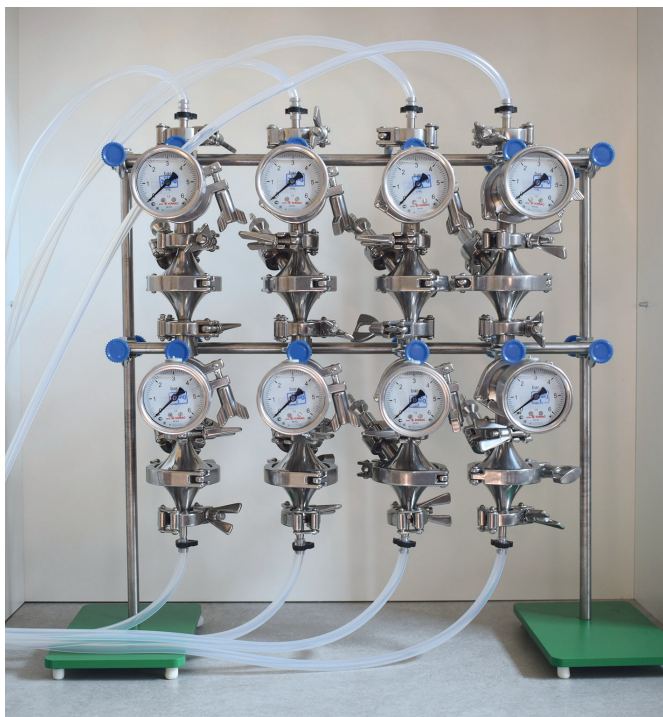


Фото 2. Установка для проведения испытаний на бионагрузку

нагрузке не меньше 107 КОЕ/см² *Brevundimonas diminuta* в течение 24 часов, было гравиметрически измерено количество экстрагируемых веществ.

Поскольку в большинстве случаев жидкие лекарственные средства представляют собой многокомпонентные смеси, то данные о химической совместимости компонентов фильтра, которые предоставляются производителем, являются недостаточными. При проведении «частной» валидации необходимо рассмотреть два взаимосвязанных явления: влияние лекарственного препарата на фильтр и влияние материалов фильтра на лекарственный препарат. Первый эффект может выражаться в набухании материалов фильтра, особенно мембраны, при контакте с лекарственным препаратом. Поскольку все гидрофильные мембраны в той или иной степени набухают в воде, важно подтвердить, что степень их набухания (и, соответственно, механическая прочность) в лекарственном препарате не превышает данной величины в воде, что позволит эксплуатировать фильтр в рабочем диапазоне температур/давлений, рекомендуемых его производителем.

Контакт фильтра с фармпрепаратом может приводить к выделению каких-либо веществ в жидкость (экстрагируемые вещества) и/или сорбции компонентов лекарственного препарата материалами фильтра. Величину сорбции оценивают на основании анализа содержания компонентов фармпрепарата в фильтрате по соответствующим методикам.

Проведение процесса экстрагирования возможно как в статическом, так и динамическом режиме. Последний вариант является оптимальным, поскольку имитирует реальный процесс фильтрации, при котором через поры фильтрующего материала постоянно протекает жидкость. Установка для проведения экстрагирования на капсульных фильтрах в режиме рецикла представлена на фото 1. После завершения процесса экстракции полученный элюат концентрируют и анализируют. При

высушивании жидкого лекарственного средства часто образуется большое количество сухого остатка, на фоне которого небольшое количество экстрагируемых веществ (обычно не больше 20 мг для фильтра высотой 250 мм) не превышает ошибку измерения. В связи с этим для анализа количества нелетучих экстрагируемых веществ методом гравиметрии в большинстве случаев приходится прибегать к использованию модельных растворов, имитирующих жидкий лекарственный препарат по величине pH и ионной силы.

В связи с высокой стоимостью и небольшими объемами партий лекарственных препаратов, «частную валидацию» процесса задержания микроорганизмов обычно проводят на образцах мембран (например, в виде дисков диаметром 47 мм), аналогичных по своим характеристикам мембранам используемых в производстве фильтров. Реализация микробиологических испытаний с использованием дисковых фильтродержателей (фото 2) позволяет размещать такую установку целиком в ламинарном боксе. Это облегчает создание асептических условий по отношению к испытуемым и аналитическим мембранам и, соответственно, улучшает воспроизводимость результатов. При этом в лабораторных условиях создаются условия, которые соответствуют «наихудшему сценарию»:

- наибольший поток жидкости (в пересчете на соответствующую площадь мембраны);
- наибольший перепад давления;
- наибольшее время фильтрации;
- наибольшая температура жидкости;
- бактериальная нагрузка >10⁷ КОЕ/см², заведомо превышающая показатели в реальном производстве.

Проведение микробиологических испытаний рекомендуется проводить на нескольких партиях препарата с использованием образцов мембран с отличающимися показателями целостности (давления точки пузырька). При этом желательно, чтобы хотя бы один образец мембраны имел давление точки пузырька, близкое к критическому значению, определяемому производителем фильтров.

Совокупность проведенных испытаний позволяет подтвердить правомочность использования фильтра выбранной марки для стерильной фильтрации лекарственного препарата в условиях реального производства.

Таким образом, благодаря поддержке Фонда содействия инновациям было создано новое производство капсульных фильтрующих элементов в соответствии с принципами GMP и с требованиями Госфармакопеи РФ [4]. Разработаны методики контроля технологического процесса и качества конечного изделия. По этим методикам произведена валидация производства стерилизующих капсульных фильтров.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». — Астана, 2016.
2. PDA Technical Report No 26 «Sterilizing filtration of liquids. Technical report no. 26 (revised 2008)» / PDA J. Pharm. Sc. Technol., — 2008, V. 62 (5 Suppl TR26). P. 2–60.
3. ASTM F-838 Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration (revised 2018).
4. Государственная Фармакопея РФ. XIV издание. Москва, 2018.