

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ТЕРМІНАЛЬНОЇ СТЕРИЛІЗУЮЧОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Пшенична В. О., Поводзинський В.М.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, vpovodzinski@ukr.net

Вступ. Виробництво лікарських засобів (далі ЛЗ) із застосуванням біологічних діючих речовин найбільш відоме у технологіях медичних імунобіологічних препаратів (далі – МІБП), які представлені вакцинами, сироватками, анатоксинами, імуноглобулінами тощо [1].

Метою публікації є представлення аргументації про те, що професійна діяльність фахівців з фармацевтичної біотехнології обумовлюється компетенціями в сфері проектування об'єктів виробничої діяльності при усвідомленому використанні фахової нормативно-технічної документації (далі НТД). Невід'ємною складовою у прийнятті коректних технологічних та технічних рішень є уміння щодо представлення науково-технічного обґрунтування.

Актуальність полягає у тому, що створення нових виробництв, коректне обслуговування, проведення реконструкції або технічне переоснащення діючих виробництв, цехів або ділянок починається з найбільш показового елемента проектування, а саме з передпроектних робіт, в яких центральне місце займає розробка технічного завдання (далі ТЗ) та фармацевтичної розробки (далі ФР).

Матеріали та методи. На підставі аналізу чинної в Україні НТД, що визначає вимоги до технологічного та технічного оформлення процесів у виробництві МІБП здійснений аналіз типових технологічних рішень та наведений алгоритм щодо проведення обґрунтування при виборі та конструюванні обладнання. Специфічною особливістю вимог до обладнання у виробництві МІБП, що обумовлює особливості ТЗ, є присутність біологічних агентів (далі БА) та діючих речовин біологічного походження [2].

Результати та обговорення. У виробництві МІБП в якості обґрунтування технологічних, фармацевтичних та конструкторських дій розробляється документація у вигляді ТЗ та ФР [3]. ТЗ та ФР представляють основу фармацевтичного інжинірингу і їх практична реалізація починається з формування технологічних рішень, які залежать від характеристики лікарського засобу. В свою чергу фармацевтична розробка представляє наукове обґрунтування способів та методів, що призводять до отримання продукції гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки. МІБП займають ексклюзивне місце серед ЛЗ і мають важливу загальну фармацевтичну ознаку – вони є парентеральною формою, для якої характерні високі вимоги до асептичності. При формуванні ТЗ та ФР у виробництві МІБП типовим технологічним рішенням є використання стерилізуючої фільтрації (далі СФ). Це технологічне рішення означене у Належній виробничій практиці (далі НВП), розділ «Фільтрація лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакуванні» [1].

Наведемо приклад науково-технічної аргументації, що потрібна для вибору технології та відповідного їй обладнання при виборі фільтрів СФ [2,4].

1. *Ефективність деконтамінації.* В даному випадку не бажано користуватись терміном стерильність. Чому? Термін «стерильність» означає повну відсутність життєздатної мікрофлори (контрольний показник – колонієутворюючі одиниці – КУО = 0). Такого стану можна досягти, наприклад при термічній стерилізації тоді, коли час термічного впливу наближається до нескінченності. Так як кінетика деконтамінації описується експоненційною функцією, тому можна говорити лише про ймовірність присутності мікроорганізмів у досліджуваному об'єкті. Ймовірність може бути дуже малою, але вона ніколи не може дорівнювати нулю. Ймовірність може бути виражена як *рівень забезпечення стерильності* (sterility assurance level – SAL) і визначає ефективність стерилізаційної процедури. Наприклад для ЛЗ внутрішньом'язевого введення SAL=10⁻⁶, що означає ймовірність присутності КУО менше одиниці для 1 млн. одиниць пакування.

2. *Обґрунтування вибору типу фільтра по його технічним характеристикам (діаметр пори).* У НВП для виконання маніпуляцій на стадії СФ визначено що «...розчини або рідини можуть бути профільтровані через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм (або менше)...». Ця вимога обумовлена тим, що деконтамінуючі властивості мембран з такою характеристикою мають високу ефективність для видалення клітин тестової культури *Brevundimonas(Pseudomonas) diminuta* ATCC 19146. Суттєвою особливістю, про що не згадується у НВП, є те що ця технологічна стадія або проведення валідації коректна при навантаженні по тестовій культурі у межах 10⁷ КУО/см² фільтрувальної поверхні. В умовах виробництва припускається біологічне навантаження (вміст КУО у рідині до стерилізуючої фільтрації) на рівні 10 КУО/100 мл. Наразі набувають широкого розповсюдження мембрани з розміром пор 0,1 мкм (Virosart® HF, Virosart® HC, Virosart® CPV фірми Sartorius).

Для тестування цих фільтрів використовують мікоплазми *Acholeplasma laidlawii* при їх концентрації 10⁷ КУО/см² фільтрувальної поверхні.

3. *Вибір конструкції та матеріалу фільтра.* Обґрунтування вибору конструкції достатньо обмежений, але базовий тезис полягає у тому що вибір здійснюється з двох типових конструкцій, що мають місце у СФ. Це фільтри глибинного та мембранного типу. Типовим технологічним рішенням є використання поточного фільтрування із застосуванням фільтрів глибинного типу з розміром пори 0,45 мкм, як фільтрів попередньої очистки з фінішною деконтамінацією на мембранному фільтрі з прою 0,20/0,22 мкм [2,4].

Матеріали для фільтрів глибинного та мембранного типу. Найбільш вживаними є Nylon (нейлон), MSE (змішаний ефір целюлози), PES (поліефірсульфат), PP (поліпропілен), PTFE (політетрафторетилен, тефлон), PVDF (полівініліденфторид). При виборі матеріалу фільтрувальної мембрани потрібно враховувати те, що матеріали характеризуються різною гідрофільністю і гідрофобністю.

Глибинні фільтри. Фільтри цієї групи характеризуються складним механізмом затримання і здебільшого непостійним розміром часу. У

промисловості глибинні фільтри найчастіше виготовляються із поліпропілену, скловолокна та їх комбінації.

Конструкція. Основний елемент фільтра – фільтруючий елемент, який виготовляється із численних шарів волокнистих матеріалів – поліпропілену, скловолокна, целюлози, а також тонких сіток із нержавіючої сталі. Залежно від товщини фільтруючого шару глибинні фільтри затримують 95-99% всіх частинок, розмір яких більший за рейтинг фільтра (0,5 до 100 мкм).

Мембранні фільтри. Фільтри цієї групи характеризуються ситовим механізмом затримання мікроорганізмів та постійним розміром пір. Мембрани для фільтруючої стерилізації є тонкими полімерними плівками, товщиною 10 - 30 мкм, з рейтингом 0,22 мкм для асептичної фільтрації або 0,45 мкм для подальшої термінальної стерилізації. Для формування ТЗ та ФР потрібно пам'ятати що технологічне і технічне оформлення стадії стерилізуючої фільтрації як правило включає установку, де використовується ємність з напівпродуктом, фільтротримач із змінним або змінними картриджами пластинчастого або фільтр-патронного типу та джерело створення рушійної сили процесу (насос або компресор).

4. *Стерилізація мембранних фільтрів.* У НВП визначено, що для СФ використовують *стерильний фільтр*, який пройшов термічну (парову), хімічну стерилізацію (етиленоксид, формальдегід) або стерилізацію опроміненням.

5. *До обов'язкових параметрів контролю відноситься перевірка фільтра на цілісність до і після його експлуатації.* Перевірку проводять методом «Точка бульбашки» або «Дифузійний потік», який здійснюється на приладах перевірки цілісності фільтра, наприклад INTEGRITEST 4 FILTER, Sartocheck® 4 plus.

Висновки. Виробництво МІБП реалізується при забезпеченні високого рівня асептичності. Проектування виробництва та розробка конструкції обладнання можливі при виконанні коректних передпроектних дій по розробці ТЗ та ФР, в яких високий рівень відповідальності має стадія стерилізуючої фільтрації. У даній розробці наведені ті впливові наукові особливості стерилізуючої фільтрації, що забезпечують виробництво лікарського засобу гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки.

Список використаної літератури:

1. Лікарські засоби Належна виробнича практика. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. [Чинний від 2020-02-16]. - К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. -338 с.
2. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та інш.; за ред. В.І. Чуєшова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
3. Настанова. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка. СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 / ред. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О.Безугла [та ін.] – Київ : МОЗ України, 2014. 16 с.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.