

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ СТАДІЇ СТЕРИЛІЗУЮЧОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Пшенична В. О., Поводзинський В.М.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, vprovodzinski@ukr.net

Вступ. За своїм походженням лікарські засоби (далі ЛЗ) поділяються на хімічно синтезовані і ті, що отримані з біологічної сировини – біологічні лікарські засоби (біопрепарати) цей фактор визначає реалізацію контрольних процедур в критичних точках виробництва.

Мета. Оформлення документів для опису виробничого процесу, проведення валідаційних процедур потребує обґрунтованого вибору методів контролю. Вибір методів контролю обумовлюється чинним законодавством, специфікою виробництва та характеристикою обладнання та матеріалів. Знання цього комплексу інформації дозволяє отримати коректні результати.

Актуальність. Технології виробництва хімічно синтезованих ЛЗ і біопрепаратів принципово різні і це обумовлює вибір методів контролю і відповідно достовірність отриманих показників контролю. Для виробництва парентеральних форм ЛЗ концептуальне значення мають результати постадійної деконтамінації, серед яких найбільш важливою є стерилізуюча фільтрація (далі СФ) [1].

Матеріали та методи. Здійснений аналіз рекомендованих European medicines agency (ЕМА) та Державною Фармакопеею України (далі ДФУ) методів контролю процесу стерилізуючої фільтрації та ефективності роботи стерилізуючих фільтрів. Проведене порівняння принципів запропонованих методик [1,2]. В основі оцінки способу деконтамінації покладене ступеневе зниження біологічного навантаження по стадіям технологічного процесу, що визначає ефективність стерилізуючої фільтрації.

Результати та обговорення. В технологіях парентеральних форм ЛЗ наявні два принципово різні технологічні прийоми виробництва: ті що припускають стерилізацію у кінцевому пакуванні – фінішна стерилізація (terminal sterilization), і ті, що реалізуються в асептичних умовах при недопущенні потрапляння біологічних контамінантів. В даному випадку стерилізація базується не на знищенні, а видаленні життєздатної мікрофлори. (Рис.1.).

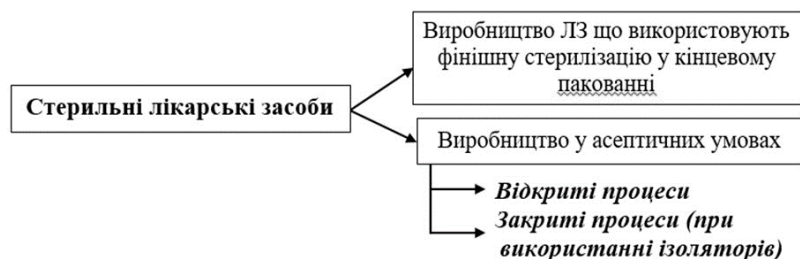


Рис. 1. Схема двох типів процесів виробництва стерильних ЛЗ.

Виробництва стерильних препаратів можливо реалізувати користуючись одним з трьох можливих технологічних рішень на стадії СФ і вибір коректного варіанту обумовлюється специфічними властивостями ЛЗ: - стерилізація у первинному пакуванні при застосуванні термічної стерилізації; - коли специфіка

ЛЗ не дозволяє використовувати термічну стерилізацію потрібно створити асептичні умови виробництва використовуючи відкриті або закриті технологічні процеси; - проводити процеси фінішної стерилізації, забезпечивши мінімальне біонавантаження при застосуванні СФ [2,3].

Кваліфікація, вибір обладнання його обслуговування і взагалі технічне оформлення технологічного процесу СФ потребує *проведення двох видів контролю* при застосуванні мікробіологічних методів.

Визначення ефективності СФ. Для визначення ефективності СФ потрібна оцінка стерилізуючого ефекту. Для кількісної оцінки ефективності стерилізації використовується спеціальний показник – гарантований рівень стерильності (Sterility Assurance Level – SAL). Під час СФ найбільш суттєвою характеристикою тест-організму є його розмір. В якості такого організму був обраний *Brevundimonas (Pseudomonas) diminuta ATCC 1914*, якій має розмір $\approx 0,27$ мкм [1]. Важливо обрати оптимальну кількість тест-організму для перевірки фільтру. Оптимальним є така кількість клітин, що утворить моношар, який вкрис усю поверхню фільтру - 10^7 організмів на 1 см^2 поверхні фільтра.

В результаті проведення бактеріального тесту отримують кількісне значення для стерилізуючого фільтра у логарифмах значення зменшення (LRV). LRV – це десятковий логарифм відношення числа мікроорганізмів, що потрапляють на фільтр на 1 см^2 , до їх числа, що пройшли через фільтр. Фільтр вважається стерилізуючим якщо $\text{LRV} \geq 7/\text{см}^2$. Це означає, що при потраплянні на фільтр мікроорганізмів з концентрацією $10^7/1\text{см}^2$ *Pseudomonas diminuta* жоден з мікроорганізмів не пройшов через фільтр.

Визначення біонавантаження. Методи контролю представлені двома методиками - метод прямого висівання та метод мембранної фільтрації, що наведені у ДФУ, Європейській Фармакопеї та інших джерелах, які базуються на встановленні кількості КУО у середовищі. В більшості випадків припускається біонавантаження в рідині, що підлягає стерилізації 10 КУО/100мл [3].

Перевірка фільтра на герметичність (цілісність). У нормативному документі [2] визначена необхідність перевірки герметичності фільтра – «Цілість стерилізуючого фільтра має бути перевірена *перед застосуванням і підтверджена відразу ж після використання відповідним методом*, таким як випробування на виникнення крапкових пухирців, дифузійного потоку або випробуванням під тиском». Перевірка фільтрів на цілісність базується на фізичних явищах, пов'язаних з процесом взаємодії змоченої рідини та мембрани фільтру [2].

Тест на точку бульбашки (виникнення «крапкових пухирців»). Метод базується на явищах що супроводжують поступове підвищення тиску у системі до утворення постійного повітряного потоку у вигляді бульбашок на поверхні мембрани. Той мінімальний тиск, при якому відбувається видалення води із пори фільтру, продавлювання бульбашки через пори пласкої гідрофільної мембрани та утворення постійного повітряного потоку і називається точкою бульбашки
Рис. 2.

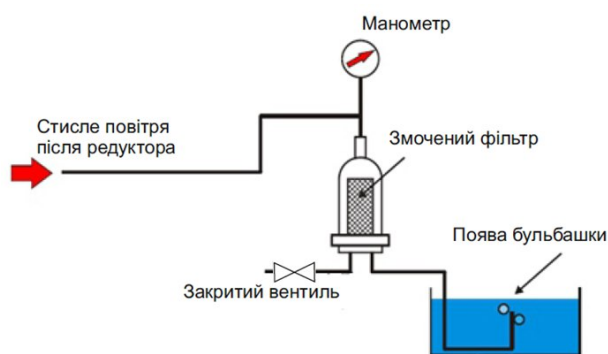


Рис. 2 . Принципова схема установки для перевірки герметичності мембрани фільтра стерилізуючої фільтрації методом точки бульбашки [2].

Метод дифузійного потоку (дифузійний тест) полягає у дифузії газу через змочену мембрану фільтра. При цьому стиснене повітря (або азот) розчиняється у рідині, що знаходиться у порах мембрани, та виходить на зворотній стороні фільтра. Під величиною дифузії розуміємо певний заданий об'єм газу, який потрібний для компенсації втрат газу у наслідок дифузії для підтримування постійного тиску. У пошкодженому фільтрі величина дифузії значно перевищує цей параметр для даного типу фільтрів. У якості змочувальної рідини для гідрофільних фільтрів застосовується вода, а для гідрофобних – органічні розчинники (етилловий та ізопропіловий спирти) або їх суміш з водою.

Випробуванням під тиском (тест втрати тиску) перевіряє герметичність фільтраційної системи за втратою тиску за певний проміжок часу.

Наразі сучасні фармацевтичні підприємства оснащені приладами компанії Sartorius, що можуть тестувати мембрани по цілій низці методів перевірки цілісності фільтра (Sartocheck[®]4 plus) – точка бульбашки, дифузійний тест; комбінований метод (визначення точки бульбашки та коефіцієнта дифузії); визначення падіння тиску; тест на проникнення води для гідрофобних мембран (water intrusion test); тест на швидкість потоку (water flow test); мультитест на дифузію (multipoint diffusion test) [4].

Висновки. Проведене наукове дослідження методів контролю виробничих процедур в критичних точках виробництва парентеральних біологічних препаратів. Представлений алгоритм оцінки ефективності деконтамінації та якісної оцінки матеріалів та обладнання. Дана інформація необхідна для оформлення технологічних інструкцій та проведення валідаційних процедур для оцінки ефективності роботи обладнання.

Список використаної літератури:

1. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015, 6 March 2019, 25 p.
2. 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.
3. 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.
4. Перевірка фільтрів на цілісність (<http://www.sartorius-sd.com.ua/index.php/перевірка-фільтров-на-целостность/sartocheck-4-plus.html>).