

ВАЛИДАЦИЯ ОЧИСТКИ. ОТБОР ПРОБ: ЧТО НУЖНО УЧИТЫВАТЬ И КАК ОПРЕДЕЛЯТЬ КОЭФФИЦИЕНТ ИЗВЛЕЧЕНИЯ?

Семенюта С.Н.,
АО «Киевский
витаминный завод»

Уборка, очистка и наведение порядка в повседневной жизни занимают достаточно важное место. Чистота в парках, отсутствие мусора в водоемах и реках, отсутствие пыли и грязи в домах и квартирах говорит о культуре нации и стремлении людей жить в хороших условиях. Чистота часто ассоциируется с благополучием и высокой культурой.

Для лекарственных препаратов и продуктов питания уровень чистоты имеет особое значение. Их производители для получения права выпускать и реализовать свою продукцию на внутренних и внешних рынках должны обеспечивать и подтверждать надзорным органам полное отсутствие микробиологических загрязнений и веществ, которые не входят в состав лекарственного препарата (например, остатков предыдущего продукта, если на одном и том же оборудовании, в тех же помещениях производственного участка выпускается не один, а несколько продуктов). Лекарственные средства и продукты питания контролируются либо одним, либо разными надзорными органами (например, в США – это *Food and Drug Administration, FDA* – Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов).

Требования к мерам для снижения риска попадания одного продукта в другой (перекрёстного загрязнения) указаны в Разделе 5 правил GMP:

«5.19. Перекрёстное загрязнение следует предотвращать, уделяя внимание конструкции помещений и оборудования... Это должно сопровождаться вниманием к разработке процесса и внедрением соответствующих технических и организационных мер, включая эффективные и воспроизводимые процессы очистки для ограничения риска перекрёстного загрязнения».

Из этого следует, что для предотвращения загрязнения выпускаемых продуктов другими

продуктами следует разработать процедуру очистки и в дальнейшем подтвердить её эффективность, то есть провести её валидацию. Весьма важными элементами этих процедур являются:

- расчёт допустимых безопасных пределов (критериев) переноса веществ, которые могут нести риски;
- корректный, обоснованный и достаточный отбор проб;
- разработка и валидация методик контроля остатков;
- валидация процедуры очистки;
- обучение персонала, задействованного в данных процедурах.

Сбой хотя бы в одном из указанных действий приведет к тому, что вся процедура не будет работать: или она будет не воспроизводимой, или полученные результаты не обеспечат гарантию достоверности. Более подробно рассмотрим отбор проб.

Первое, с чем нужно определиться, – это метод отбора проб. Выбор зависит от:

- особенностей оборудования;
- характера и измеряемых пределов остатков анализируемого вещества;
- аналитического метода.

Выделяют 4 основных метода отбора проб:

- прямой отбор проб (прямое определение на поверхности);
- проба промывного раствора;
- мазок (сваб);
- отбор с помощью плацебо.

Следует обратить внимание на то, что в нормативных документах метод мазка часто называют «прямым» методом отбора проб, а проба промывного раствора – «непрямым» методом отбора.

С практической точки зрения термин «прямой отбор» также применим к визуальному контролю и определению остатков инструментальными методами сразу на поверхности.

Отбор проб взятием мазка, промывной воды и визуальный осмотр указаны как приемлемые методы отбора проб в большинстве нормативных документов. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. Регуляторные требования обычно рекомендуют для адекватного определения чистоты оборудования сочетать при валидации несколько методов контроля, например: отбор проб промывной воды плюс визуальный контроль или взятие мазка плюс визуальный осмотр.

К методам прямого отбора проб относятся как инструментальные методы, так и визуальный контроль.

Визуальный контроль

Общепринятая практика – очистка поверхностей оборудования до состояния «визуально чисто», то есть удаление видимых остатков. Визуальный контроль имеет ограничения в том, что некоторые поверхности оборудования (например, трубопроводы) обычно недоступны для осмотра.

Выполнить осмотр помогает использование вспомогательных приспособлений – эндоскопов, бороскопов, фиброскопов, видеоскопов, зеркал – и дополнительного освещения. Поверхности, которые подвергаются визуальному контролю, должны быть сухими, поскольку капли жидкости могут растворять остатки и они будут незаметными.

Методы удаленного контроля (например, с волоконно-оптическими датчиками и экраном просмотра) используются когда визуальный осмотр обученным контролёром или инспектором затруднён.

Удаленная камера позволяет операторам просматривать на экране поверхности оборудования, в том числе труднодоступные. Операторы могут также записывать видео или фотографировать инспектируемые поверхности. Возможен просмотр экрана одновременно несколькими операторами. Визуализация с камеры может искажать фактическое количество остатка, поскольку операторы могут увеличивать изображение нужной области при просмотре или фотографировании. Следует отметить, что основное нормативное ожидание состоит в том, что оборудование должно быть визуально чистым при просмотре невооруженным глазом. Использование вспомогательных средств для увеличения или иного улучшения изображения остатков следует рассматривать как более строгий визуальный контроль.

Инструментальные методы

Инструментальные методы обычно предполагают использование зонда, соединенного оптоволоконным кабелем с аналитическим прибором. Например, это может быть датчик, подключенный к прибору инфракрасной спектроскопии на основе преобразования Фурье (*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* – FTIR). Преимущество такого отбора проб состоит в том, что не требуется (как при взятии мазка и пробы из промывки) брать остатки с поверхности для анализа. Основной недостаток этой методики – ограниченная длина волоконно-оптического зонда и требование к кривизне поверхностей, которая должна быть относительно небольшой (следовательно, этот метод не подходит для многих наихудших случаев).

Отбор пробы промывного раствора

Отбор проб промывного раствора – это промывка всех поверхностей оборудования растворителем (водой, водным раствором, органическим растворителем или смесью воды и органического растворителя) и отбор из полученного раствора проб, в которых затем определяются смытые остатки. Для правильного отбора должны быть рассмотрены растворимость, место, сроки взятия пробы и её объем. Один из видов техники ополаскивания – это захват пробы из последней порции растворителя от последнего ополаскивания при очистке.

Также может использоваться способ отдельного ополаскивания промывочным раствором после завершения процесса очистки. Такая дополнительная промывка включает заполнение оборудования до соответствующего уровня растворителем и перемешивание этого растворителя для гомогенизации. Затем анализируется образец этого растворителя. Дополнительная промывка может быть отдельной стадией очистки, например, очистки на месте (*Clean in Place* – CIP), которая может включать однократную промывку или рециркуляцию для ополаскивания поверхностей оборудования.

Обоснованием использования промывки являются:

- оборудование недоступно для других методов отбора проб;
- остатки летучие, поэтому измерение их на высушенных поверхностях нецелесообразно;
- растворитель хорошо смывает остатки с поверхности.

Модификацией метода отбора проб промывных растворов является отбор промывного

раствора для мелких деталей. Промывным раствором заполняют чистую ёмкость, куда затем помещают детали или части оборудования и перемешивают, при этом может дополнительно использоваться обработка ультразвуком. После этого отбирается проба промывного раствора и анализируется на наличие потенциальных остатков. Ещё один способ отбора проб для мелких деталей, таких как иглы – пропускание определенного объема растворителя и его сбор в чистую ёмкость. Весь отобранный раствор является пробой. Его перемешивают до однородности, а затем анализируют на потенциальные остатки. Поскольку площадь поверхности и объем выборки известны, пределы могут быть рассчитаны точно.

Мазок и протирка поверхности

Как для отбора проб мазком, так и для протирки поверхности салфеткой используются текстильные материалы с определенным типом волокон, способных снимать остатки веществ с поверхностей. После мазка или протирки из этого материала остатки переносят в раствор, который анализируют с помощью соответствующей валидированной аналитической методики.

Мазок представляет собой кусочек тканого или нетканого материала, прикрепленный к пластиковой ручке. Салфетки также изготавливаются из тканого или нетканого материала, ими остатки с поверхности снимают вручную. При выборе мазка или салфеток необходимо провести оценку их материала по такому свойству как коэффициент извлечения. Извлечение остатков с поверхностей также зависит от размера и формы головки мазка, а также от гибкости и длины его ручки.

Обычно тампоны и салфетки перед отбором проб смачивают растворителем, который должен хорошо растворять искомое вещество и быть совместимым с аналитической методикой. Часто в качестве растворителя используется вода. Салфетки, как правило, представляют собой более крупные куски текстильного материала, ими отбирают пробы с больших поверхностей оборудования. После протирки с тампона или салфетки экстрагируют остатки анализируемого вещества. Растворитель для экстракции может быть тот же, что использовали для смачивания, или другой.

Отбор проб с помощью плацебо

Для данного метода в оборудование загружается схожее по свойствам с выпускаемым продуктом плацебо (в определенном объеме, например, равном объему наименьшей серии – как наихудший случай). Однако в пробе плацебо не всегда можно найти остатки анализируемого вещества, так как по аналитическим причинам бывает сложно определить анализируемое вещество в смеси с веществом плацебо.

Для данной методики первоначально оборудование очищается, после чего выполняется производственный процесс с использованием плацебо. Затем плацебо оценивается на наличие в нем остатков продукта от которого очищалось оборудование.

Определение коэффициента извлечения

Исследования отбора проб проводятся для демонстрации того, что используемая комбинация аналитического метода и процедуры отбора проб

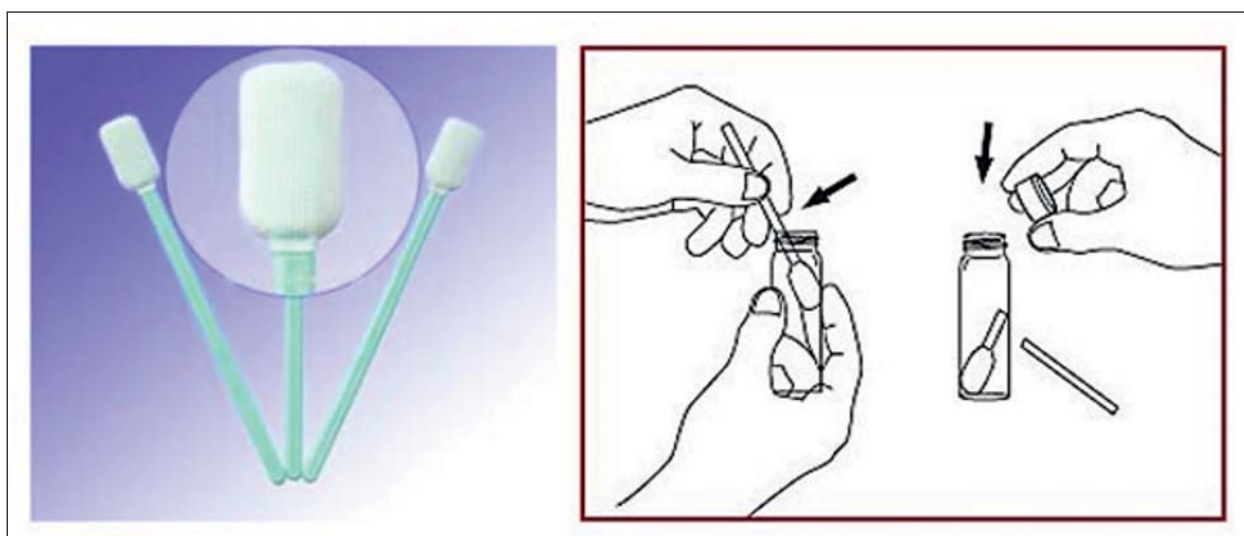


Рис. 1. Мазок с пластиковым держателем

позволяет адекватно выявлять или количественно определять остаток на поверхностях оборудования. Эти исследования обеспечивают научное обоснование для использования методов отбора проб и анализа для измерения остатка.

Цель состоит в том, чтобы установить воспроизводимый уровень извлечения остатка с поверхностей оборудования. Исследование извлечения проводится для трёх методов:

- взятие мазка;
- взятие пробы из промывного раствора;
- визуальный осмотр.

Исследования извлечения для отбора проб взятием мазков и промывных растворов могут быть частью валидации аналитического метода либо самостоятельными процедурами. Определение остатков загрязнений в ходе таких исследований проводят на лабораторных купонах – пластинках, изготовленных из разных конструкционных материалов оборудования.

Исследования извлечения могут не требоваться для легкорастворимых определённых остатков, если расчётные значения допустимых остатков значительно ниже предела растворимости (при условии, что остатки не вступают в реакцию или не абсорбируются поверхностью). При исследованиях по определению извлечения количество наносимого на купоны вещества должно быть равным расчётным значениям допустимого переноса.

Остатки в конце очистки могут включать комбинацию активного ингредиента, чистящего средства, наполнителя и продуктов распада. Но определяют обычно только активный ингредиент или моющее средство. Поскольку возможен распад активной субстанции между завершением процесса очистки и отбором проб, надо учитывать максимальное значение этого временного интервала при исследованиях для определения коэффициента извлечения.

Извлечение для мазка/салфетки

В ходе исследований для определения коэффициента извлечения из мазка на купон (пластинка из материала, для которого проводят исследования) с помощью контролируемого способа наносят известное количество анализируемого вещества в виде раствора. После высыхания раствора с этого же купона делают отбор при помощи мазка. Анализируемое вещество с мазка экстрагируют подходящим растворителем и измеряют его количество. Полученное значение сравнивают с тем, которое было нанесено на купон,

и вычисляют коэффициент извлечения (коэффициент *Recovery*) в процентах.

Желательно, чтобы такие исследования проводились для каждой комбинации исследуемого вещества и типа поверхности (по крайней мере с участием двух человек). Коэффициент извлечения вычисляется разными способами, но обычно как самое низкое среднее извлечение для оператора. Приемлемое значение зависит от того, как мазок используется. Если исследование извлечения выполняется для квалификации метода отбора проб без пересчёта пределов остатка или аналитического результата, тогда обычно коэффициент извлечения должен быть не меньше 70 %. При использовании коэффициента извлечения для корректировки предела остатка или аналитического результата обычно требуется, чтобы коэффициент извлечения был не меньше 50 %. Если он не достигает 50 %, следует, как правило, предъявить письменное обоснование приемлемости такого значения. В рамках разработки метода мазка возможно нанесение анализируемого вещества непосредственно на головку мазка для определения извлечения из его материала. Целесообразность использования такой техники следует рассмотреть в случае недопустимых уровней восстановления с поверхностями, при этом желательно найти причину низкого извлечения.

Как минимум выполняется определение значения коэффициента извлечения на уровне расчётного допустимого остатка на поверхности (например, в мг/100 см²). Предпочтительнее выполнять дополнительные реплики на пределе одного остатка, а не исследования на дополнительных уровнях. Допустимое отклонение для результатов определения коэффициента извлечения на одном уровне обычно составляет примерно 15–30 % от RSD (*Relative Standard Deviation* – относительное стандартное отклонение). Если исследования извлечения проводят два или более операторов, целесообразно иметь также критерий для выбора приемлемых вариаций получаемых значений коэффициента извлечения между операторами. Исследования извлечения мазка проводятся на номинальной площади купона, равной площади участка оборудования, с которого была взята проба мазком. Эта площадь обычно составляет либо 25 см² (5 см×5 см), либо 100 см² (10 см×10 см). Площади отбора проб больше, если используется салфетка. При отборе проб с производственного оборудования методом смыва не всегда доступен участок размером 10 см×10 см (возможно, придётся взять пробу с поверхности иной конфигурации, например, 5 см×20 см). При необходимости

может быть выбрана другая площадь участка, но это необходимо учесть в последующих расчётах.

Извлечение для промывного раствора

Исследования извлечения после ополаскивания имеют цель подтвердить достоверность отбора проб для данного остатка. Они демонстрируют, что если остатки находятся на поверхности, они будут эффективно удалены и могут быть проанализированы в промывном растворе. Методику определения можно использовать ту же, что и для мазка, с образца поверхности (купона), за исключением экстракции из мазка. При этом необходимо моделировать процедуру ополаскивания в лабораторных условиях (соотношение количества растворителя и площади поверхности должно соблюдаться).

«Извлечение» для визуального осмотра

Этот процесс фактически устанавливает количественный «предел визуального обнаружения». Если визуальный осмотр служит дополнением к отбору проб мазком или из промывного раствора, то предел визуального обнаружения можно не определять. Предел визуального обнаружения при определенных условиях просмотра может быть установлен нанесением отобранных при различных уровнях загрязнения проб на пластинки из материалов, аналогичных материалам оборудования (купоны). При этом необходим персонал, обученный определению самого низкого уровня остатков, при котором остатки хорошо видны на поверхности. Значение такого исследования состоит в том, что на основании его результатов на практике, при проведении визуальных осмотров после очистки оборудования (в тех же, что во время

исследования условиях просмотра), поверхности оборудования считают визуально чистыми, т.е. с количеством загрязнителя, не превышающим определенный уровень. Подходящие условия просмотра – это приемлемые расстояние, освещение и угол. Предел визуального обнаружения зависит от природы остатка, от типа и характеристик поверхности, от остроты зрения. Типичные, указанные в литературе, значения содержания остатков загрязнения для визуального обнаружения составляют 1–4 мкг/см².

Тренинг и квалификация пробоотборщиков

При обучении и квалификации персонала, выполняющего отбор проб, необходимо учитывать следующие аспекты:

- техника отбора проб и проверки (инспекции);
- процедуры и демонстрация корректности их выполнения обученным пробоотборщиком;
- демонстрация отбора проб обучаемым пробоотборщиком.

В программу квалификации такого персонала может входить дополнительно демонстрация отбора проб с образца с известным количеством загрязнителя или периодический тренинг с демонстрацией отбора проб.

Ключевые вопросы тренинга по отбору методом мазка:

- смачивание головки мазка;
- движение мазка (в том числе в зонах перекрытия);
- усилие при нажатии на мазок;
- корректность площади отбора;
- предотвращение загрязнения мазка.

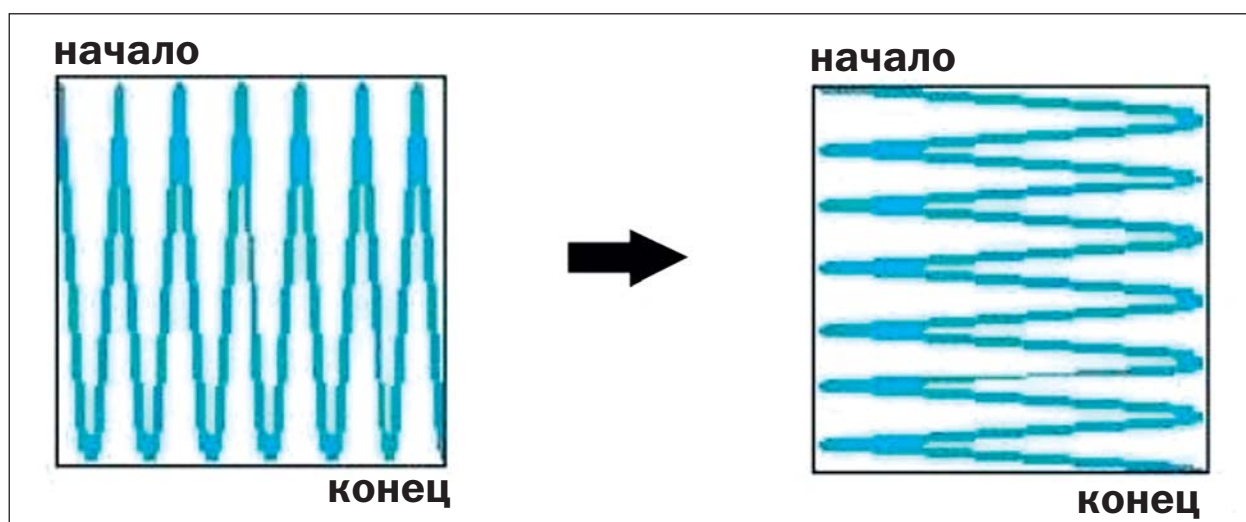


Рис. 2. Техника смыва поверхности при помощи мазка

Be sure. **testo**



Новинка!

Bluetooth
+ App

Меньший вес. Большая точность.

testo 420 - новый стандарт электронных балометров.

- Легкий: вес менее 3 кг (кожух 610 x 610 мм)
- Точный: выпрямитель потока для более точных измерений на вихревых диффузорах
- Удобный: быстрая установка, эргономичная форма, управление через мобильное приложение (через Bluetooth)

info@testo.ru • +7(495)221-62-13 • www.testo.ru

Ключевые вопросы тренинга по отбору промывных растворов:

- причины возможного загрязнения образца промывного раствора (пробоотборник, производственная среда, оператор);
- предотвращение загрязнения (промывка и очистка пробоотборников);
- забор образца раствора при финальном ополаскивании (время – критичный фактор, т.е. отбор следует провести до окончания процесса ополаскивания).

Ключевые вопросы тренинга по визуальной инспекции:

- определение позиции для осмотра (инспекции), применение света и способность отличить загрязнения от дефектов поверхности;
- условия, требующие передачи на анализ остатков загрязнений для определения их природы, например, коррозии;
- установление стандартного количества остатков загрязнителя на поверхности, в том числе контраста между загрязненностью в местах потёков и на всей поверхности при определённых условиях (освещение, угол зрения, расстояние).

При получении значений, превышающих установленные критерии чистоты, одной из контрольных точек проверки должен быть отбор проб. Также, чтобы исключить ошибки при отборе проб, нужно обращать внимание на случаи, когда результаты определения остатков постоянно значительно ниже расчётных критериев или на уровне чувствительности методики.

Процедура и способ отбора проб, а также обучение и квалификация пробоотборщиков существенно влияют на результаты контроля качества очистки оборудования. Это касается не только валидационных испытаний, но и результатов рутинного мониторинга качества очистки.

В настоящее время проведение процедур очистки и их валидации – это не только требование GMP, но и уверенность производителя в том, что его продукт не содержит нежелательных веществ и остатков других продуктов.

Список литературных источников:

1. Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part I – Basic Requirements for Medicinal Products.
2. PDA Technical report No. 29 (rev. 2012) Points to Consider for Cleaning Validation.
3. Destin A. LeBlanc Cleaning validation. Practical compliance solutions for pharmaceutical manufacturing. Vol 1, Vol 2, Vol 3. ■