

КАК ПОДОБРАТЬСЯ ПРАКТИЧЕСКИ К ВАЛИДАЦИИ ПРОЦЕССОВ СУХОЖАРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ И ДЕПИРОГЕНИЗАЦИИ

А.Г. Белинский,
начальник отдела
валидации ООО
«ЛабПромИнжиниринг»
(www.lpi.by)

Поскольку в п. 83 Приложения 1 GMP [1][2][3][4] предпочтительным методом стерилизации названа именно термическая стерилизация, поэтому неудивительно, что в различных нормативных документах и руководствах рекомендательного плана основное внимание уделено именно этому методу стерилизации. Впрочем, из двух основных методов термической стерилизации (влажным жаром и сухим жаром) в действующей редакции Приложения больше внимания уделено именно стерилизации влажным жаром. И только один пункт формулирует требования к сухожаровой стерилизации:

«97. При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтры). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов». [4]

Написано довольно мало. Попутно следует отметить, что это единственный пункт данного приложения, упоминающий HEPA-фильтры (будто асептическое ядро с ламинарным потоком воздуха может быть организовано без таких фильтров). Разумеется, проект нового Приложения 1 GMP EU [5] этот и многие другие пробелы устраняет. Но здесь речь идет даже не об этом. Главное в том, что (в отличие от стерилизаторов паровых (или водоорошаемых)) конструкция стерилизаторов сухожаровых представлена двумя существенно различающимися по своему конструктиву типами оборудования – сухожаровыми шкафами (оборудование периодического действия) и стерилизационными (депирогенизационными) туннелями

(оборудование непрерывного действия). В действующем Приложении 1 нет детального описания, к какому конкретно оборудованию и для какого применения сформулированы требования. В то же время проект (*Second Targeted Draft*) Приложения 1 GMP EU [5] вносит ясность в данный вопрос: п. 8.67 описывает именно туннели, а в п. 8.70 указано, что сухожаровые шкафы также могут применяться для целей стерилизации: **«Dry heat ovens are typically employed to sterilize or depyrogenate primary packaging components, finished materials or active substances but may be used for other processes»** («Сухожаровые шкафы обычно применяются для стерилизации или депирогенизации первичных упаковочных компонентов, финишных материалов или активных субстанций, но могут использоваться в других процессах»). С одной стороны, остается не вполне понятным: в каких конкретно других процессах их можно применять – не в лабораторных ли? С другой стороны, нужно сопоставить стандартный сухожаровый шкаф линейки Memmert SF со вполне логичными требованиями п. 8.70 проекта обновленного Приложения 1 или п. 97 действующего Приложения 1. Суть в том, что такие сухожаровые шкафы не оборудованы HEPA-фильтрами, а избыточное давление в них возникает ситуативно (но не поддерживается специально) и т.п. Справедливости ради надо отметить, что именно такие сухожаровые шкафы в производстве не применяются. В лаборатории, стерилизуемые элементы, упакованные в крепированную бумагу (крафт-пакеты) после извлечения из камеры по завершении цикла стерилизации напрямую не контактируют с окружающим воздухом. Такая ситуация видится приемлемой. Для применения на производстве, очевидно, сухожаровые шкафы должны быть организованы иначе. Во всяком случае если речь идет о компонентах первичной упаковки, ведь их как минимум нельзя выгружать

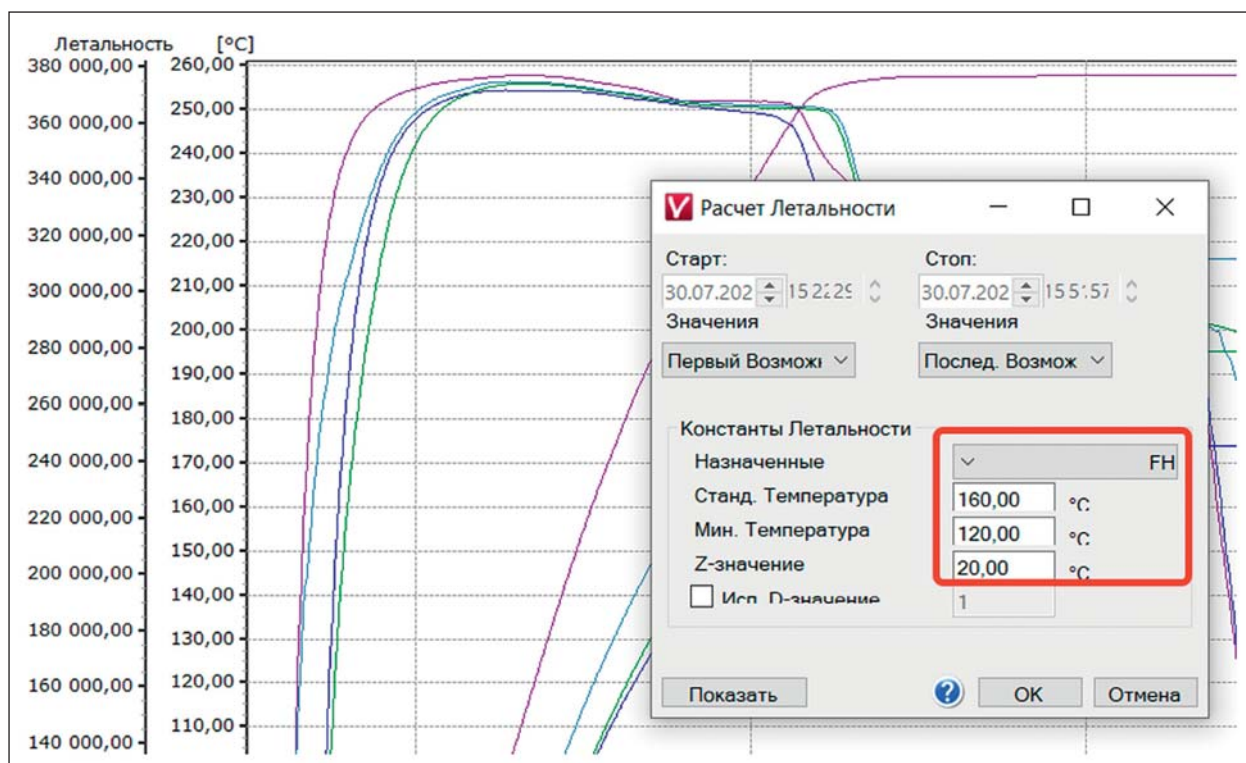


Рис. 1. Пример расчета величины F_n с использованием программного обеспечения ValSuite компании Ellab

в помещение того же класса чистоты (т.е. в помещение загрузки). Это значит, как минимум, что стерилизатор должен иметь конструкцию проходного типа.

Впрочем, вышеуказанные рассуждения, на мой взгляд, могут стать темой отдельного обстоятельного разговора. В большинстве же случаев стандартная реализация стерильного производства¹ – это использование туннелей для стерилизации контейнеров (флаконов и ампул). Их часто называют стерилизационными туннелями, хотя, как правило, функционально они являются ещё и депирогенизационными, т.е. обеспечивают снижение уровня бактериальных эндотоксинов на три порядка (3 log). Поскольку депирогенизация осуществляется при значительно более высоких температурах, чем собственно сухожаровая стерилизация, то достижение отдельно стерилизационного эффекта на практике обычно не требуется.

В данном случае следует коснуться другого, достаточно важного, на мой взгляд, противоречия, заложенного в нормативных документах и руководствах. Ранее подобные противоречия

¹ В данном случае пока не рассматривается постепенно набирающая популярность концепция использования изоляторов в качестве асептического ядра с подачей в него предварительно простерилизованных компонентов, без организации классической линии мойки, стерилизации, наполнения и, соответственно, со значительно уменьшенным комплексом чистых помещений, хотя такая перспектива уже близка: <https://pharm-community.com/2020/11272/>.

были рассмотрены для стерилизации влажным жаром [7] [8]. Для стерилизации сухим жаром п. 5.1.1 Европейской фармакопеи (как и фармакопей Украины, РБ, РК) указывает, что при использовании температуры 160 °C и в течение 2 часов будет достигаться успешная стерилизация с обеспечением SAL (*Sterility Assurance Level* – уровень обеспечения стерильности) 10^{-6} . В ГФ РФ «перестраховались» и в статье ОФС.1.1.0016.18 для сухожаровой стерилизации отмеряли 2,5 часа. Для депирогенизации может использоваться температура 220 °C. Правда, при этом не уточняется, на протяжении какого времени должна происходить такая депирогенизации. А зря! Единственный известный мне документ, в котором обстоятельно изложена теория депирогенизации, – это технический отчёт PDA TR No. 3 [9] – именно в нем указано, что базовая температура для расчета значения F_d (величины эквивалентного времени депирогенизации) составляет 250 °C. Впрочем, там также не упоминается продолжительность – пресловутые 30 минут мы можем найти либо в отменённом PDA TR No. 7, либо в статьях, на которые ссылается действующий PDA TR No. 3. Одним словом, выходит детектив, как это, увы, часто случается.

В целом при расчете (аналогичном расчету эквивалентного времени летальности) для случая стерилизации влажным (F_0) и сухим (F_n) жаром отличаются только величины базовых температур

и величины z . Так, для расчета величины эквивалентного времени летальности для случая стерилизации сухим жаром F_n в техническом отчете PDA TR No. 3 используется базовая температура 160 °C и величина $z = 20$ °C (рис. 1).

Понятно, что различное программное обеспечение может позволить поменять эти параметры (рис. 1), но по умолчанию будут предложены именно величины, указанные в модели стерилизации в PDA TR No. 3.

Аналогично для расчета величины F_d применяется базовая температура 250 °C и величина $z = 46,4$ °C. К чему мы можем прийти в такой модели? Давайте обратимся к расчетной формуле:

$$F_d = \sum_{i=1}^n \left\{ t_i \times 10^{\left(\frac{T_i - T_{ref}}{z} \right)} \right\},$$

где t_i – время (в минутах); T_i – температура в момент времени i ; T_{ref} – базовая температура, равная для случая депирогенизации 250 °C; z – разность температур для случая депирогенизации 46,4 °C.

Такая формула в тексте PDA TR No. 3 приведена не прямо, а в примере с величиной F_n . Кроме того, само обозначение F_d не встречается и в тексте указанного руководства, а в глоссарии оно описано буквально как **“F-Value for Depyrogenation”** (значение F для депирогенизации). Однако в остальном указана полная аналогия с предложенными величинами базовой (референсной) температуры и величины z .

Что получится, если в формулу подставить значение T_i 220 °C? Получится отрицательный показатель степени, и в результате мгновенная скорость депирогенизации будет на уровне примерно чуть больше 0,2. Это означает, что для режима, эквивалентного 30 минутам при 250 °C, потребуется порядка 132 минут при 220 °C.

Впрочем, температура в депирогенизационных туннелях, как правило, заметно выше и составляет порядка 300 °C – для производства невыгодно с точки зрения производительности стандартных линий наполнения выдерживать 30 минут и дольше контейнеры (флаконы или ампулы) в зоне стерилизации (депирогенизации). Следовательно, повышают температуру. По той же формуле при температуре 300 °C мгновенная скорость депирогенизации возрастет более чем в 11 раз, а время, необходимое для снижения бактериальных эндотоксинов, сократится до 2,5 минут. Из практического опыта, однако, можно сказать, что при разработке цикла всё-таки стараются дать некоторый запас при подборе величины F_d , ориентируясь хотя бы на значения не менее 50-60 минут, а при такой ситуации на практике часто обеспечивается снижение

контрольных эндотоксинов с большим запасом, например, на 5 порядков (5 log).

Нужно обратить внимание на достижение эффекта депирогенизации – речь идёт о температуре, измеренной внутри контейнеров, а не в пустом туннеле и/или снаружи контейнеров. Датчики следует располагать именно внутри контейнеров, которые, в свою очередь, должны плотно заполнять всю ширину конвейерной ленты (рис. 2).

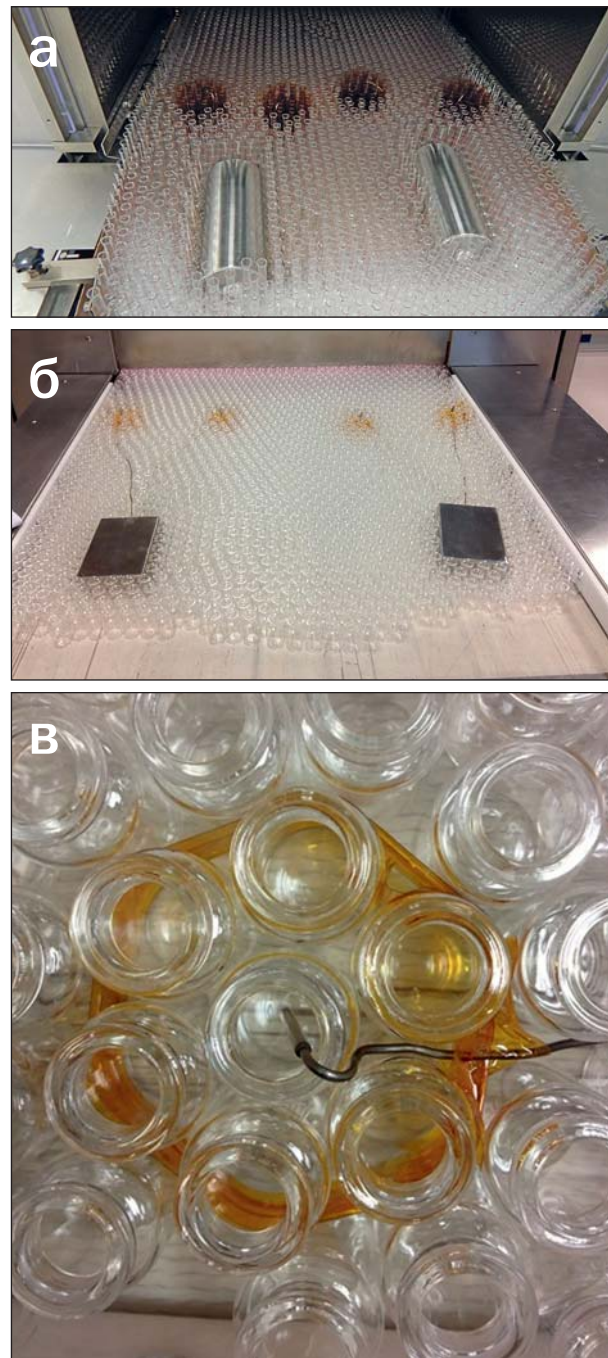


Рис. 2. Пример расположения датчиков во флаконах и ампулах с использованием беспроводных логгеров и термобарьеров (на примере оборудования компании Ellab): а) ампулы; б) флаконы; в) заведение чувствительных элементов датчика внутрь флакона



Рис. 3. Пример температурных профилей для испытаний переднего ряда, середины и последнего ряда контейнеров [9]

Что случится, если мы не будем измерять температуру именно внутри контейнеров? Воздух, который циркулирует в туннеле, гораздо легче уходит сквозь ячейки конвейерной ленты (транспортёра). Поэтому нужно удостовериться, что внутрь контейнеров попадает достаточное количество тепла. При этом несложно прийти к выводу, что плотная загрузка контейнерами конвейерной ленты по всей ее ширине, без разрывов, имеет критическое значение. А также вполне очевидной становится необходимость провести испытания в трех случаях (рис. 3):

- 1) при загрузке конвейерной ленты в начальный момент подачи контейнеров в туннель, когда перед первым рядом (фронтом) контейнеров есть пустое пространство, куда устремляется воздух в первую очередь;
- 2) в середине цикла, когда все зоны туннеля равномерно заполнены контейнерами;
- 3) при выгрузке конвейерной ленты в конечный момент, когда после последнего ряда (фронта) контейнеров появляется пустое пространство, куда стремится уйти воздух в первую очередь.

По результатам таких испытаний может быть выделен наихудший случай (именно на основании расчетов величины F_d). Худший случай однозначно необходимо исследовать также с использованием бактериальных эндотоксинов, и в рамках квалификационной программы он должен попадать в фокус прежде всего. Указанные аспекты должны стать предметом оценки рисков при обосновании объема квалификации.

Также из вышеизложенного следует, что подобные испытания необходимо выполнять для каждого сочетания скорости, типоразмера контейнеров, установленной температуры и скорости движения конвейерной ленты.

Что ещё можно существенного добавить? В отличие от стерилизации влажным жаром, при стерилизации сухим жаром не оперируют понятием «полоса стерилизации». Я часто ретранслирую мнение, что знание нормативной и рекомендательной документации – обязательное условие профессиональной деятельности, но понимание того, почему сформулирован тот или иной норматив – это уже другой, гораздо более высокий уровень владения предметом.

В данном конкретном случае затруднительно ответить, почему мы рассматриваем понятие «полоса стерилизации» в контексте влажного жара с параллельным расчетом эквивалентного времени летальности F_0 и удовлетворяемся только расчётом величины F_n при стерилизации сухим жаром. Конечно, речь о равномерности распределения температуры идёт и в случае стерилизации сухим жаром. Однако никаких конкретных численных ограничений на этот счёт не сформулировано даже в целевом стандарте ISO 20857:2010 [10] (так же, как и в соответствующем ГОСТ Р ИСО 20857-2016 [11]), в котором говорится о достижении равномерного температурного профиля. Кстати, попутно говорится и о принятом режиме депирогенизации – 250 °C и 30 минут (п. А.8.10), но не указано, какой именно разброс значений температуры будет считаться приемлемым.

С одной стороны, понятно, что большой разброс значений температуры приведёт к неравномерному прогреву и неодинаковому стерилизующему и депирогенизационному эффекту. С другой стороны, если эти эффекты достигнуты, возникает вопрос: в чём проблема разброса по температуре, скажем в 20–30 °C, во время нахождения в зоне депирогенизации? И, главное, если мы превысим наш, сугубо умозрительный критерий, скажем в 25 °C, то какими могут быть наши корректирующие действия при прочих устраивающих нас результатах? Будем «играть» с ТЭНами, со скоростями, с перепадами давлений? А главное, для чего? Если в зоне охлаждения показано равномерное остывание (и у нас нет ситуации, когда на розлив, к примеру, белкового раствора подаются контейнеры с температурой от 30 °C до 60 °C), а также не вызывает вопросов стерильность и апиrogenность контейнеров, то фактический разброс температуры во время нахождения в зоне стерилизации (депирогенизации) я бы предложил фиксировать только как определяемое значение, характеризующее процесс и техническое состояние оборудования. Впрочем, это мое личное мнение, не противоречащее при этом нормативным документами и руководствам.

Это основные исходные данные для разработки цикла депирогенизации и определения объема квалификационных работ. Очевидно, что помимо измерений температуры для туннелей предусмотрен целый комплекс испытаний, аналогичный испытаниям чистых помещений и зон – определение концентрации частиц, перепадов давления между зонами туннеля, скорости воздушных потоков, целостности установленных HEPA-фильтров. Впрочем, детали этой группы испытаний целесообразно осветить в отдельном материале. В целом они аналогичны испытаниям чистых помещений и зон, однако имеется своя специфика, исходя из конструктивных особенностей оборудования для сухожаровой стерилизации.

Источники

1. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
3. ТКП 030-2017 (33050) «НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА».
4. Решение № 77 Совета Евразийской экономической комиссии «Правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза» от 3 ноября 2016 г.
5. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf.
6. EMA Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container.
7. Стерилизация влажным жаром. Основные противоречия в регламентирующей документации. А. Белинский, Чистые помещения и технологические среды, № 2 (62)-2017, стр. 62-70.
8. И снова о стерилизации влажным жаром. Подводные камни при квалификации стерилизаторов. А. Белинский, Чистые помещения и технологические среды, № 1(69)-2019, стр. 29-36.
9. PDA Technical Report No. 3. Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization, 2013.
10. ISO 20857:2010 Sterilization of health care products – Dry heat – Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
11. ГОСТ Р ИСО 20857-2016: Стерилизация медицинской продукции. Горячий воздух. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий. ■



20 лет успешной работы в сфере чистых производств

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА по GMP от российского производителя

- Собственное производство (сертификат ISO 9001)
- Монтаж чистых сред и технологических газов
- Технологии бесшовной и орбитальной сварки
- Комплекующие от ведущих производителей
- Гибкий подход к каждому проекту
- Валидация (DQ, IQ/OQ, PQ)

- Чистый пар
- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Раздача чистых сред
- Фильтрация растворов
- Аквалаб — вода для лабораторий
- Обязка реакторного оборудования