

Аспекты нового приложения 1 GMP EU. PUPSIT - что следует учесть при реализации

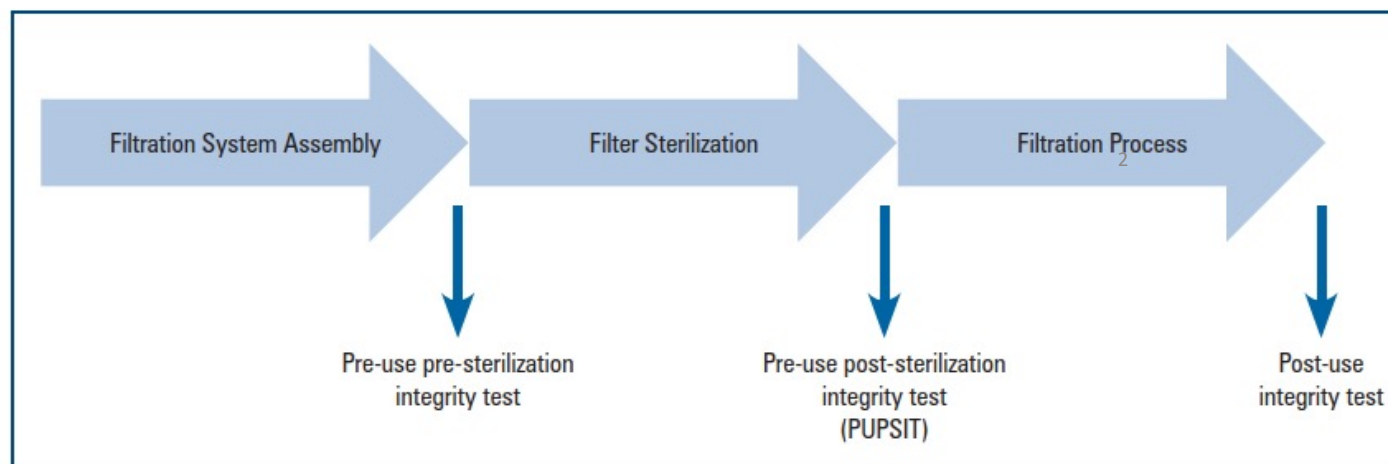
Белинский Александр Григорьевич
Член Совета Директоров ISPE EAЭС
Технический директор ООО «ПиКьюИ СиАйЭс»

GMP

X Всероссийская
GMP-конференция



8.87. Целостность простерилизованного фильтра в сборе должна проверяться посредством проверки целостности перед использованием (**испытание на определение целостности фильтра после его стерилизации и перед использованием или PUPSIT**) для обнаружения повреждения или нарушения целостности, обусловленной процессом подготовки фильтра перед использованием. Фильтр стерилизующего класса, используемый для стерилизации жидкости, должен подвергаться проверке целостности неразрушающим методом после использования до извлечения фильтра из его корпуса. Процесс проверки целостности должен быть валидирован, а результаты проверки должны быть связаны со способностью фильтра удерживать микроорганизмы, определённой в процессе валидации. Примеры используемых испытаний включают в себя проверку методами точка пузырька, диффузионного потока, испытание на проникновение воды или испытание методом удержания давления.



Источник: [*PDA Points to Consider for Implementation of Pre-Use Post-Sterilization Integrity Testing \(PUPSIT\)*](#)

Признаётся, что проверка целостности перед использованием после стерилизации (PUPSIT) не всегда является возможной после стерилизации в силу технологических ограничений (например, **филтрация крайне малых объёмов раствора**). В таких случаях может использоваться альтернативный подход при условии проведения тщательной оценки рисков и достижения соответствия посредством реализации соответствующих мероприятий контроля для снижения степени риска, связанного с нецелостностью фильтрующей системы.



В процессе оценки рисков необходимо учитывать следующее, но не ограничиваться лишь этим:

- i. **глубокие знания процесса стерилизации фильтрацией** и его контроль для обеспечения того, что возможность повреждения фильтра сведена к минимуму;
- ii. **глубокие знания цепи поставок** и её контроль, включая:
 - контрактные мощности для проведения стерилизации;
 - установленные механизмы транспортировки;
 - упаковку простерилизованного фильтра для предотвращения повреждения фильтра в процессе его транспортировки и хранения.
- iii. **глубокие знания процесса**, например:
 - **специфика продукта**, включая нагрузку частицами, а также любое наличие рисков влияния на установленные показатели целостности фильтра таких как, возможность изменения показателей целостности фильтра и, следовательно, препятствование возможности обнаружения нецелостного фильтра в ходе проверки целостности фильтра после его использования;
 - **этапы предварительной фильтрации** и обработки до фильтра стерилизующего класса, которые **будут удалять нагрузку частицами** и очищать продукт перед его стерилизующей фильтрацией.

PUPSIT. Приложение 1, п. 8.87 (проект)



Достаточным ли является информация в целевом пункте нового Приложения 1 в отношении PUPSIT? С точки зрения обязательности выполнения данного требования – да, этого пункта достаточно. По умолчанию **PUPSIT – это решение, требующее рассмотрение реализации априори**. С точки зрения рассмотрения комплекса условий, в т.ч. в сопряжении с иными пунктами Приложения 1, следует принять во внимания иные документы в развитие, носящие рекомендательный характер, но, тем не менее, суммирующие международный отраслевой опыт. **Предположительно со временем такие рекомендации могут стать основой обновления Рекомендации ЕЭК № 6** (её необходимо будет обновлять для гармонизации с новым Приложением 1).

Одним из наиболее обстоятельных документов, посвященных теме PUPSIT, является публикация PDA в формате Points to Consider – моменты для рассмотрения или что следует принять во внимание



Чем интересен документ PDA в контексте ситуации в ЕАЭС?

И действующее приложение 1 Решение 77 ЕЭК (п. 111) и Annex 1 GMP EU (п. 8.80) говорят нам о том, что хорошо бы предусмотреть дополнительный стерилизующий фильтр, расположенный как можно ближе к месту фасовки.

Points to Consider for Implementation of Pre-Use
Post-Sterilization Integrity Testing (PUPSIT)

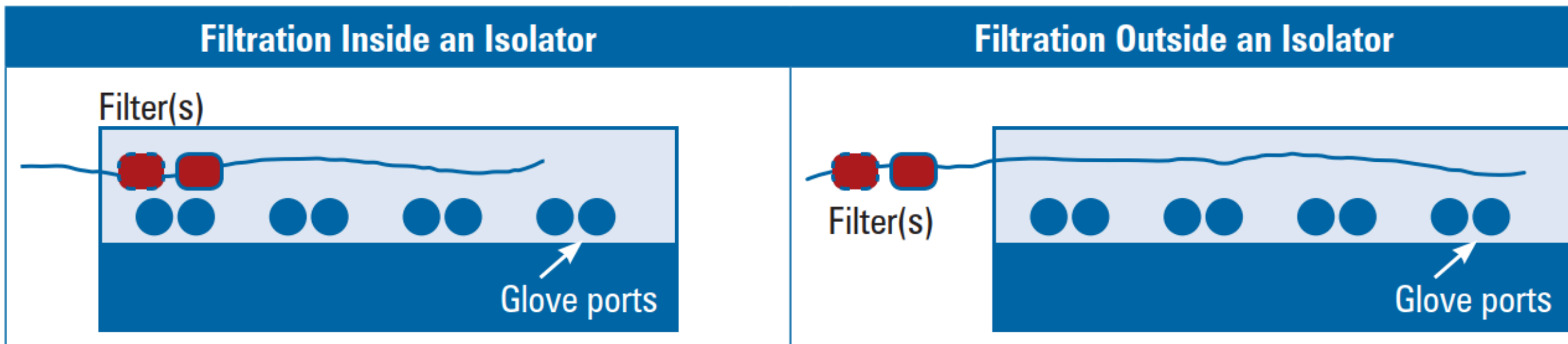
Тут сразу два вопроса, на которые дает ответ PDA PtC PUPSIT:

1. При реализации дополнительной фильтрации какой фильтр считать основным (primary), а какой – повторяющимся (redundant)? Пп. 8.80, 8.91 и 8.92 Приложения 1 не раскрывают этот вопрос однозначно.
2. Какие факторы с точки зрения CCS устраняет дополнительная фильтрация, а какие PUPSIT? Как эти решения действуют в сочетании?



Чем интересен документ PDA в контексте ситуации в ЕАЭС?

Указаны и визуализированные пространственные варианты расположения стерилизующих фильтров – таковые фильтры могут быть расположены как внутри изолятора (RABS) так и снаружи – формулировка «как можно ближе к месту фасовки» в Приложении 1 никогда не ограничивала и не ограничивает нас конкретным классом чистоты буквально. Хотя следует признать, что второй по потоку фильтр, как правило, всё-таки располагается внутри изолятора (RABS) – чаще именно такое расположение реализует рекомендацию «как можно ближе к месту фасовки».





Чем интересен документ PDA в контексте ситуации в ЕАЭС?

Необходимо проявлять осторожность при рассмотрении размещения **последней по потоку** стерилизующей фильтрации внутри изолятора или RABS, особенно при выполнении PUPSIT, по двум основным причинам (PDA PtC PUPSIT, раздел V, стр. 9-10):

- Выполнение PUPSIT требует обширных манипуляций с фильтрующим узлом, которые могут включать перемещение зажимов/клемпов, вращение фильтрующих капсул, открытие клапанов для смачивания фильтра, высокое давление, обращение с промывочным пакетом и/или продувку фильтра сжатым воздухом. **В целом, добавление таких операций в среду класса А нежелательно. Попытка выполнить эти ручные процессы через перчаточные порты может создать значительные проблемы для надежной работы.**
- Высокие давления, возникающие во время испытания целостности фильтра и при подаче сжатого воздуха с нестерильной стороны фильтра представляют существенный риск утечки нестерильного воздуха или жидкости во внутреннее пространство изолятора/RABS, что, в свою очередь, может привести к попаданию частиц и бионагрузки в среду, непосредственно окружающую стерильные этапы наполнения. Все, что подвергается давлению при испытании целостности, которое может превышать 60 PSI (порядка 4 бар и выше), должно быть спроектировано с учетом этого.

PDA PtC PUPSIT (2020)

Класс чистоты C



В ЕАЭС практически все схемы стерилизующей фильтрации реализуют **дополнительную фильтрацию** согласно п. 111, Приложения 1, Решения 77 и п.8.80 нового Приложения 1

Реактор приготовления

P1

Емкость хранения

P2

Φ01 – предварительный фильтр
(1,0 или 0,45 мкм)

Φ02 – стерилизующий фильтр
(0,22 мкм)

Бионагрузка – не более 10 КОЕ/100 мл

Класс чистоты А в окружении
класса чистоты В

Φ03 – стерилизующий фильтр
(0,22 мкм)

РОЗЛИВ В
ПЕРВИЧНУЮ
УПАКОВКУ

ГП

Need for Redundant Filtration of the Process Stream

To comply with EU Annex 1 guidelines, or to minimize the product discard risk due to processing with a nonintegral sterilizing filter that fails the post-use integrity test, **some filter users have installed a second sterilizing filter in series just before the final sterilizing filter. When it has been established during process validation that one sterilizing grade filter is sufficient to achieve a sterile filtrate, the second filter is considered redundant.** It serves as an insurance filter in case the primary filter fails the post-use integrity test, or as a bioburden reduction filter to ensure low microbial load on the downstream filter. **In those cases, redundant filtration does not reduce patient sterility risk, only batch rejection risk.** A passing integrity test result on either of the two filters provides assurance that the filtration operation produced sterile effluent. **With respect to the rationale for requiring PUPSIT, however, the risk of masking a defect in the downstream filter can be regarded as negligible.**

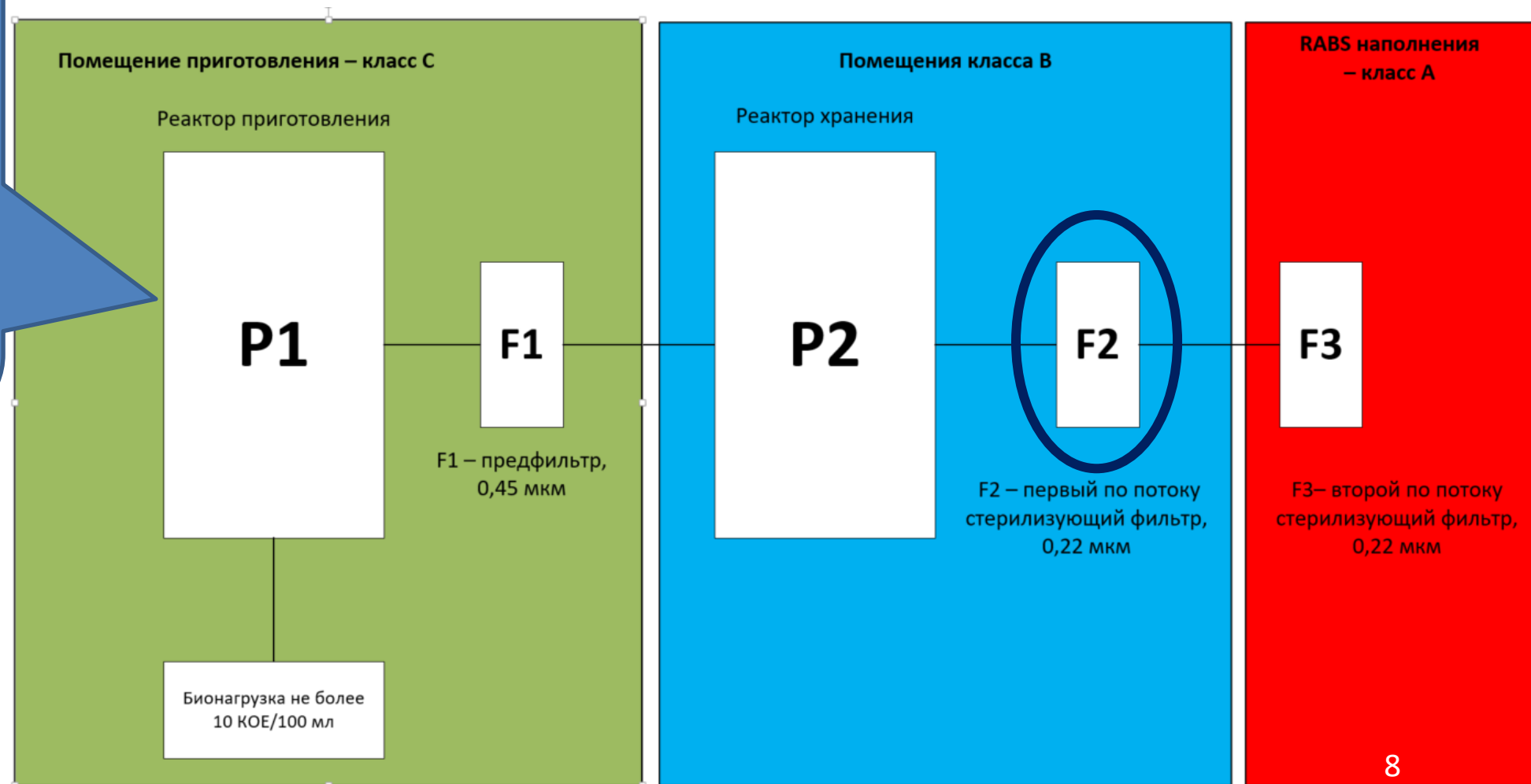
If PUPSIT is performed on both filters, the additional filter can significantly increase the complexity of the filtration operation, design and number of manipulations that are required within the sterile boundaries. Challenges with this configuration are that PUPSIT must be performed on both steril-

- Некоторые устанавливают **второй стерилизующий фильтр перед финальным стерилизующим фильтром**. Если при валидации стерилизующей фильтрации была доказана эффективность с одним стерилизующим фильтром, то второй в таком случае считается **повторяющимся (дублирующим, резервным)**
- В этих случаях повторяющийся фильтр не снижает риск нестерильности для пациента, а только риск забраковки серии
- С учетом необходимости обоснования PUPSIT очевидно, что **риск маскирования дефектов следующего по потоку фильтра (при доказанной целостности первого по потоку фильтра – прим. перев.) может считаться пренебрежимо низким**

PDA PtC PUPSIT (2020)



В указанном примере реализация PUPSIT для фильтра F2 (класс B) видится вполне достаточной, т.к. риск маскирования дефекта для следующего по потоку фильтра F3 (класс A) практически исключен – для него может быть реализована проверка до стерилизации и после розлива



PUPSIT. Варианты решений

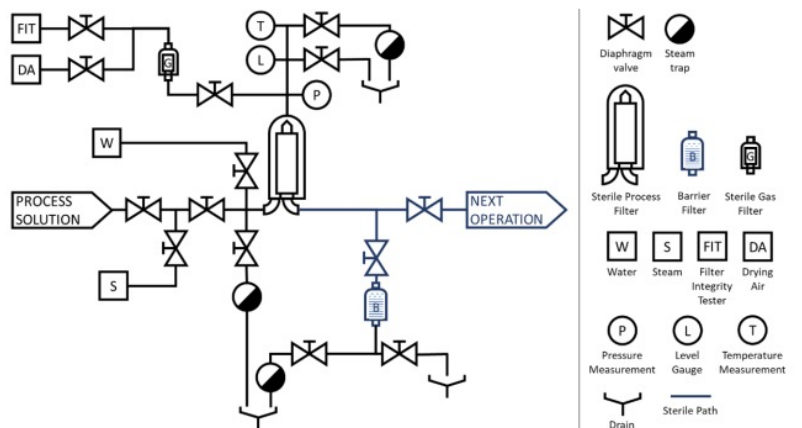


Figure 1: Hard piped PUPSIT system

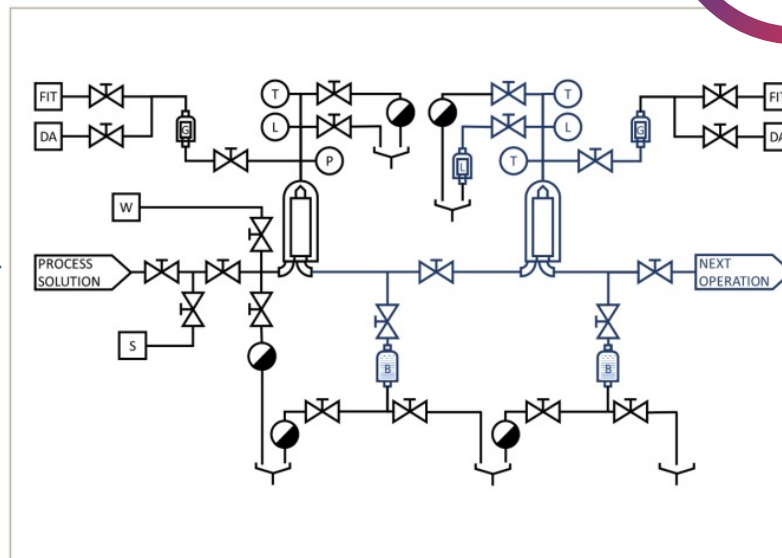
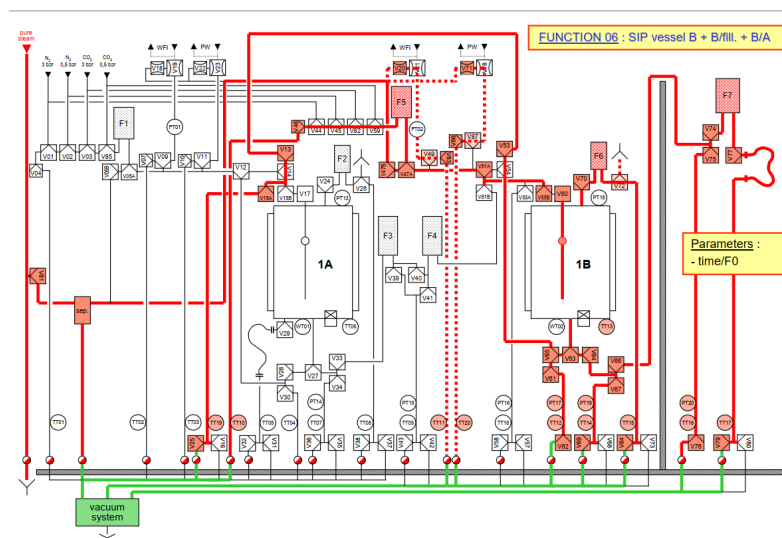


Figure 2: Hard piped PUPSIT system with redundant filtration

Клапанная обвязка для обеспечения PUPSIT для **двух последовательных фильтров** является значительно более сложной и если система так не была спроектирована заранее, то попытка реализовать подобный дизайн внутри класса А **может войти** в противоречие с другими требованиями Приложения 1.



В частности обеспечение first air (первичного воздуха), безопасного осуществления вмешательств, сохранение однонаправленного потока воздуха и т.п.

Одним из вариантов приемлемого решения **при наличии повторяющейся фильтрации** может быть обоснование **PUPSIT** для **первого по потоку стерилизующего фильтра**, а для второго по потоку стерилизующего фильтра осуществлять проверку на целостность до стерилизации и после розлива. Хотя PDA PtC PUPSIT **рекомендует** либо PUPSIT, либо повторяющуюся фильтрацию.

PUPSIT. Варианты решений

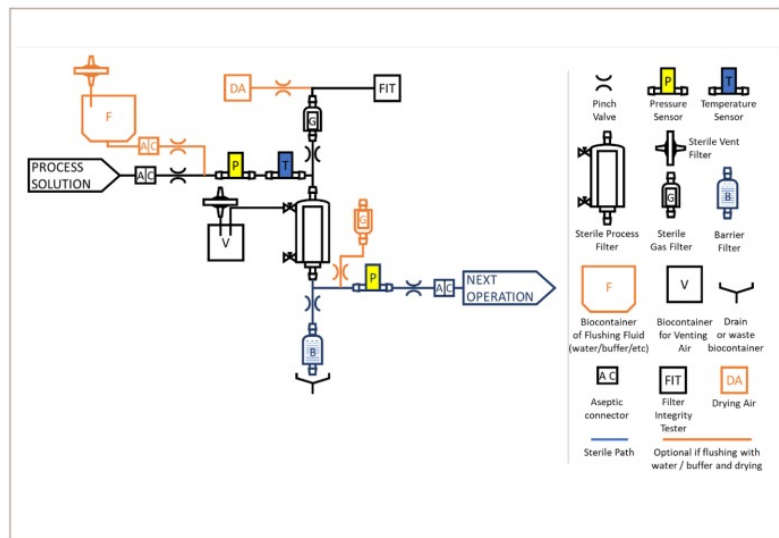


Figure 3: Single-use PUPSIT system

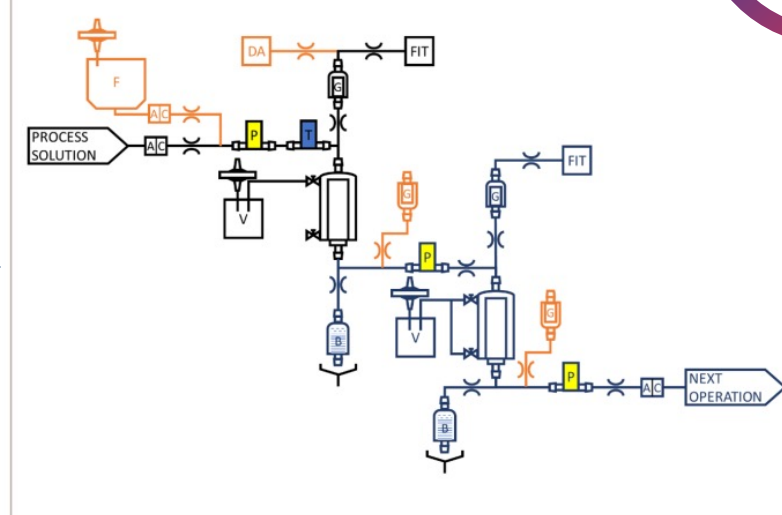


Figure 4: Single-use PUPSIT system with redundant filtration

При этом не так важен вариант реализации в части исполнения – жесткие трубопроводы или одноразовые системы. Но огромное значение играет степень автоматизации и выбор варианта реализации: проверка на буфере/воде или на продукте.

Буфер/вода дает бОльшую логистическую гибкость (фильтры можно проверять в моменты, когда приготовление раствора, подлежащего фильтрации, ещё не завершено), но усложняет схему и формирует дополнительные шаги при PUPSIT.

При рассмотрении расположения стерилизующего фильтра в зонах класса А) сложная клапанная обвязка и ручные вмешательства формируют перманентные риски контаминации асептического ядра, поэтому частый пример реализации (на слайде слева) – вынос стенда и расположение стерилизующего фильтра за пределы изолятора (RABS), но с условием обеспечения закрытой системы за стерильной стороной стерилизующего фильтра



Заккрытие системы, одноразовые системы



Закрытая система (Closed system) – система, в которой **стерильный продукт не подвергается воздействию окружающей среды**. Например, такое может достигаться посредством использования емкостей для нерасфасованной продукции (например, **резервуаров или мешков**), которые соединяются друг с другом в систему посредством **трубопроводов или трубок**, затем такая нестерильная система стерилизуется после завершения всех соединений. Примерами таких систем могут быть следующие (но не ограничиваться лишь этим): многоразовые системы большого объёма (например, такие, которые используются в производстве активных субстанций) или одноразовые системы с использованием пакетов или коллекторов (например, такие, которые используются в производстве биологической продукции). Закрытые системы не открываются до завершения операции. В данном Приложении под закрытыми системами не подразумеваются такие системы, как RABS или изоляторы

Распространённое заблуждение – что закрытые системы – это только системы т.н. hard-piped – стационарные емкости на тензовесах, трубопроводы из нержавеющей стали и т.п.

Во-первых, даже стационарные емкости на тензовесах имеют гибкие вставки – для обеспечения работы те же самых тензовесов и эти гибкие вставки присоединены часто на три-клемповых соединениях, что гораздо менее надежно, чем проприетарные асептические коннекторы – устройства для встроенных стерильных соединений (intrinsic sterile connection device), описанных в пп. 8.10 и 8.14 нового Приложения 1.

Во-вторых, для обеих систем – и для закрытых, и для одноразовых предусмотрены испытания на целостность – см. п. 8.130 и 8.137 нового Приложения 1 соответственно.

Разумеется, испытания на целостность – это возможность использовать такие системы вне класса А. **Если испытания на целостность не проведены, ни один из фрагментов системы не может быть за пределами класса А для случая асептического процесса.**

Заккрытие системы, одноразовые системы



Одноразовые системы (Single Use System, SUS) – системы, в которых компоненты, контактирующие с продуктом, используются только один раз для замены оборудования многоразового использования, такого как, передаточные линии из нержавеющей стали или контейнеры для нерасфасованной продукции. Одноразовые системы, описанные в данном Приложении – это системы, используемые в процессах производства стерильной продукции и обычно они изготавливаются из одноразовых компонентов, таких как пакеты, фильтры, трубки, соединители, емкости для хранения и датчики.

Intrinsic sterile connection device – A device that reduces the risk of contamination during the connection process; these can be mechanical or fusion sealing.

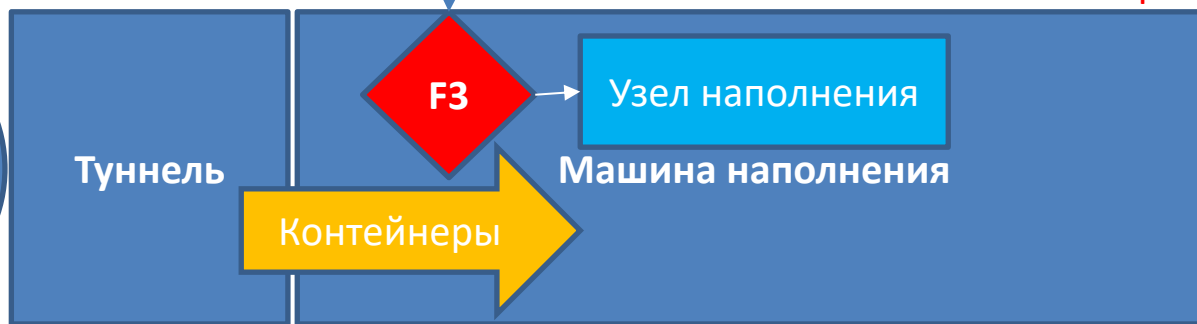
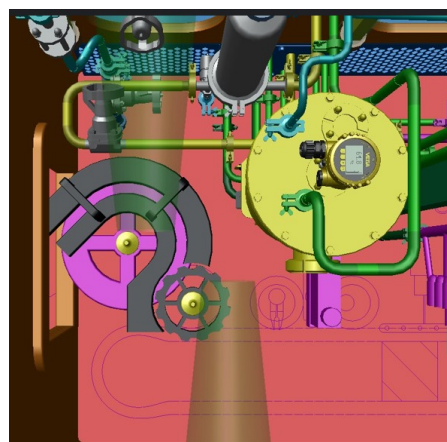
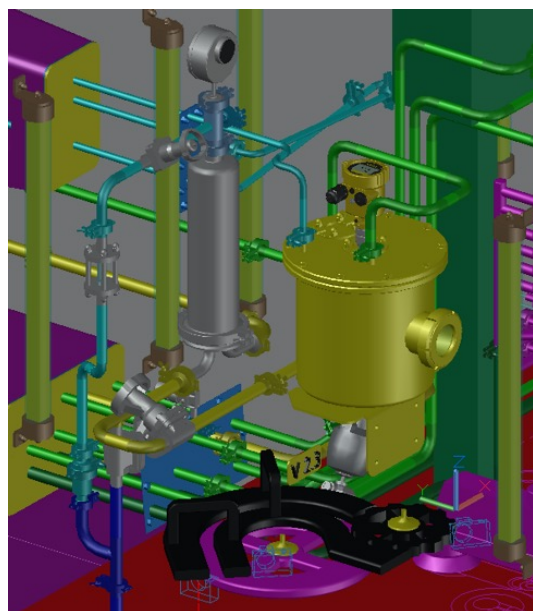
Устройство для встроенных стерильных соединений (Intrinsic sterile connection device) – устройство, снижающее риск контаминации при выполнении соединений. Такие устройства могут использовать принципы механического соединения или запайки плавлением.



Возможные примеры реализации PUPSIT



Попытка реализовать PUPSIT по формальному признаку в зонах класса А, без учета того обстоятельств, что линия наполнения не была предварительно спроектирована для обеспечения реализации такого процесса, вполне предсказуемо может привести к нарушению других применимых пунктов Приложения 1, например, 8.82.



Пример: рассматриваемый фильтр F3 установлен в рамках изменений (в зоне класса А), машина изначально предусматривала только F2 за пределами класса А (закрытая система, CIP, SIP). При добавлении F3 реализовать PUPSIT на продукте для F2 (за пределами класса А) – реалистично. При рассмотрении PUPSIT для F3 – неизбежны интервенции персонала, формирующие риски контаминации асептического ядра.

Не имея возможности выполнить PUPSIT для F3 в автоматическом режиме, персонал однозначно будет перекрывать первичный воздух на постоянной основе, из серии к серии. Ручная дезинфекция после такого вмешательства не снимает все риски – ведь APS и непрерывный мониторинг не исключают полностью человеческий фактор в рутине.

При этом очевидно, что F2 снимет маскирующий эффект для F3. В такой ситуации номинальное выполнение п. 8.87 для F3 несёт больше рисков, чем преимуществ. И управление этими рисками является проблематичным.

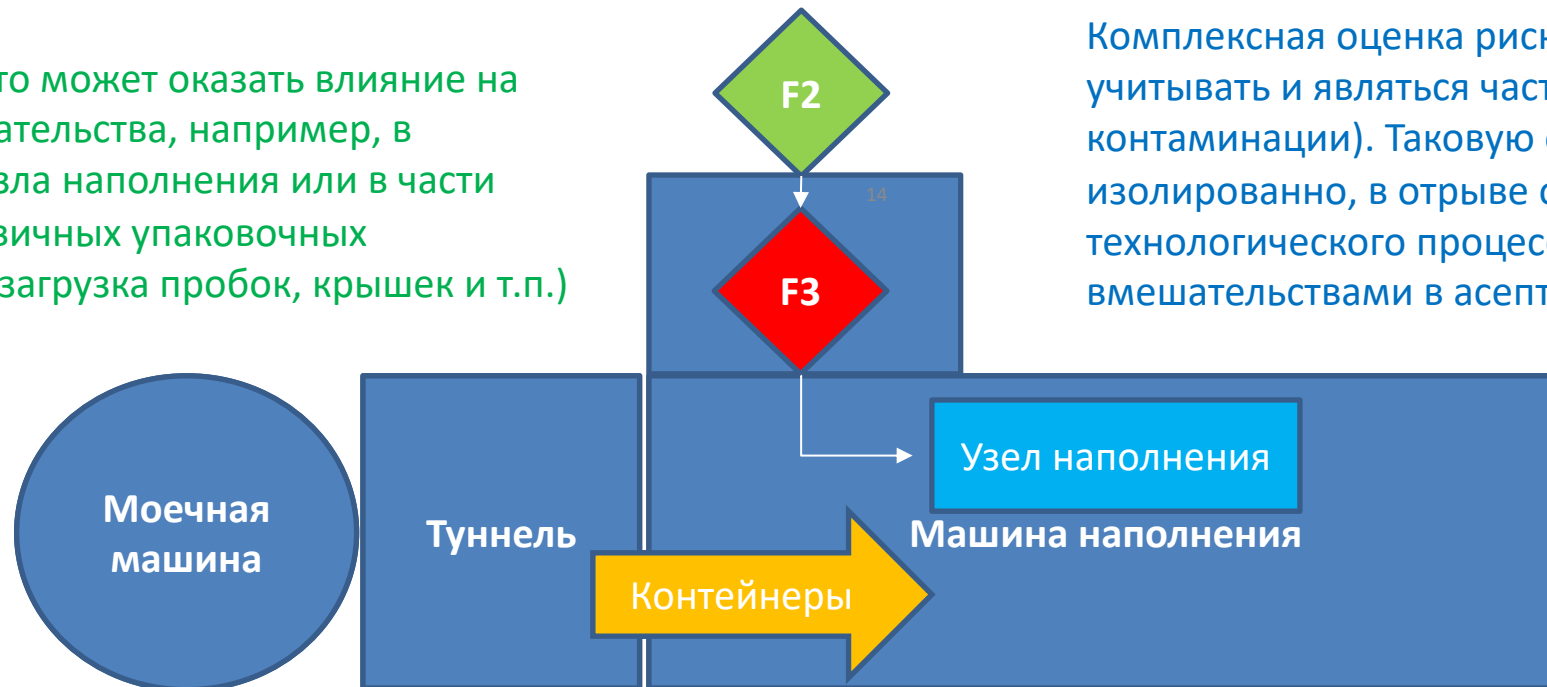
Возможные примеры реализации PUPSIT



Какое решение в рассматриваемом примере могло бы и реализовать PUPSIT на обоих фильтрах, и снять риски контаминации асептического ядра? Выделение фильтра F3 в отдельный компартмент (секцию) в машине наполнения. Это даст физическое разделение между зонами с односторонним потоком в классе А машины наполнения и вмешательства в отдельную секцию для проведения PUPSIT на F3 даже в ручном режиме и с использованием продукта не будет иметь влияния ни на открытые контейнеры, ни на узел наполнения, поскольку будет реализован физический барьер между секциями машины наполнения.

Однако, нужно понимать, что не во всех случаях добавление такой отдельной секции может быть реализовано для действующих производственных участков, в особенности, если машина наполнения имеет не линейную, а, скажем, Г-образную, Т-образную, П-образную компоновку и/или примыкание к стенам помещений

Более того, это может оказать влияние на другие вмешательства, например, в отношении узла наполнения или в части загрузки первичных упаковочных материалов (загрузка пробок, крышек и т.п.)



Комплексная оценка рисков должна все эти аспекты учитывать и являться частью CCS (стратегии контроля контаминации). Таковую оценку не следует проводить изолированно, в отрыве от других этапов технологического процесса и в комплексе с другими вмешательствами в асептическое ядро.

Выводы



Для вновь разрабатываемых систем предпочтительны автоматические варианты проведения PUPSIT (как шаг технологического процесса).

Horizontal Skid



Benefits :

- Cost efficient
- Modular
- Reduced risk for operator error
- Recording available in option

Vertical Skid



Benefits :

- Easy to use
- Modular
- No risk of operator error
- Complete process recording

Исходя их формулировки п. 8.87 следует предусматривать возможность проведения PUPSIT на всех стерилизующих фильтрах, предпочтительно либо в автоматическом режиме, либо с организацией ручных вмешательств, не формирующих значительных рисков для асептического ядра. Варианты исключая такие вмешательства, например, путем расположения стерилизующих фильтров за пределами класса А при условии использования закрытых систем, также являются приемлемыми исходя из буквальных формулировок пп. 8.80, 8.87, 8.130 и 8.137. Приложения 1, а также с учетом практических реализаций испытательных стендов в отрасли.

Благодарю за внимание