

Опыт применения барьерных технологий при производстве стерильных лекарственных средств, преимущество их использования. Сложности внедрения PUPSIT

Казюлькин Виталий Викторович,
директор департамента качества ООО «Герофарм»

GMP

**X Всероссийская
GMP-конференция**



Законодательное требование!!

П.4.3 Правил ЕС

Барьерные системы ограниченного доступа (RABS) или изоляторы являются наиболее предпочтительными для обеспечения необходимых условий и минимизации микробиологической контаминации, связанной с непосредственными вмешательствами, осуществляемыми человеком в критической зоне.

Их использование должно рассматриваться в рамках стратегии контроля контаминации. Любые альтернативные подходы к использованию барьерных систем ограниченного доступа или изоляторов должны быть обоснованы.

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products)

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators *should be justified*



ООО «Герофарм» имеет разные конфигурации барьерных систем

Барьерная технология – RABS

Практические преимущества:

- Создание физического барьера между оператором и продуктом;
- Доступ к производственной зоне, сохраняя при этом высокий уровень контроля загрязнения.
- Простота конструкции и управления;
- Простора проведения квалификации;
- Как правило меньшие инвестиции на закупку по сравнению с изоляторной технологией

Недостатки:

- Сохраняется риск микробной контаминации продукции при манипуляциях персоналом;
- Необходимость строительства и поддержания помещений класса чистоты В;
- Необходимость организации шлюзов/передаточных окон/транспортёров из зоны класса чистоты В;
- Временные затраты на проверку герметичности перчаток и их стерилизацию;
- Сложность работы, манипуляций персонала с использованием перчаточных портов.



ООО «Герофарм» имеет разные конфигурации барьерных систем

Изоляторная технология

Практические преимущества:

- Возможность размещения линии розлива в помещения класса чистоты С или D;
- Максимальная защита продукта от внешнего воздействия (персонал, воздух);
- Автономная система вентиляции зоны наполнения;
- Низкие риски микробной контаминации продукции;
- Способ очистки поверхностей (деконтаминация) является автоматизированным процессом по сравнению с «ручной» в RABS;
- Передача материалов/продукта через порты с меньшим риском микробной контаминации.

Недостатки:

- Сложность конструкции и управления;
- Сложность проведения квалификации;
- Длительный цикл очистки изолятора, снижение производительности;
- Временные затраты на проверку герметичности перчаток;
- Размер инвестиций (оборудование, персонал).
- Необходимость организации асептических условий для препаратов не подвергаемых стерилизующей фильтрации при трансфере препарата на стадию наполнению



Изоляторная технология, опыт использования

За год использования новой изоляторной линии:

- ✓ **ОТСУТСТВИЕ** случаев микробной контаминации продукции;
- ✓ **ОТСУТСТВИЕ** случаев отклонений при проведении микробиологического мониторинга производственной среды класса чистоты А.

Практические недостатки:

- ✓ При квалификации были выявлены технические проблемы использования (сбои в работе датчиков, непрохождение цикла деконтаминации и т.п.);
Необходимость детального проведения FAT
- ✓ Необходимость обучения персонала работе с более сложным оборудованием.

Барьерная технология – RABS, опыт использования

За время использования современной линии наполнения RABS :

- ✓ **ОТСУТСТВИЕ** случаев микробной контаминации продукции;
- ✓ **СНИЖЕНИЕ НА 90%** случаев отклонений при проведении микробиологического мониторинга производственной среды класса чистоты А по сравнению со старыми моделями линий наполнения.

Сложности внедрения проверки целостности фильтров после его стерилизации и перед использованием

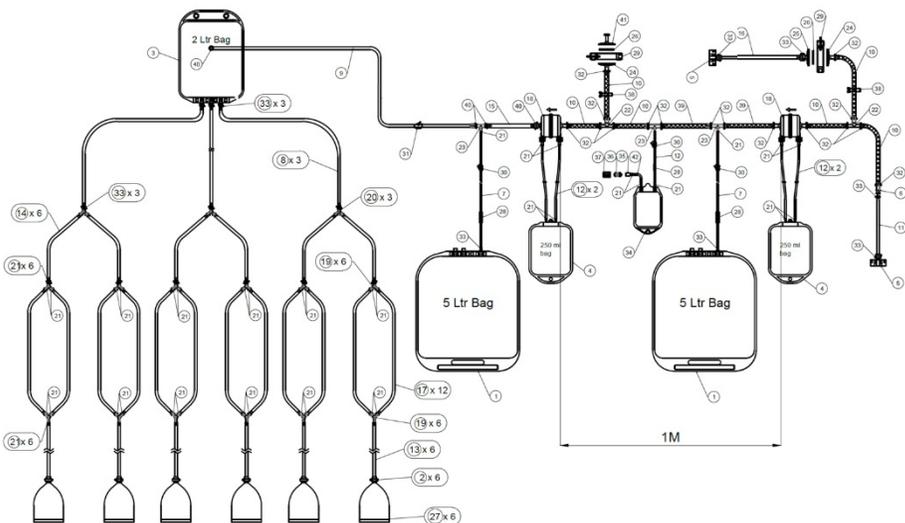


Законодательное требование!!

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products)

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.

8.87 The integrity of the sterilised filter assembly should be verified by integrity testing **before use** (pre-use post sterilisation integrity test **or PUPSIT**), to check for damage and loss of integrity caused by the filter preparation prior to use. A sterilising grade filter that is used to sterilise a fluid should be subject to a non-destructive integrity test post-use prior to removal of the filter from its housing.



Сложности внедрения проверки целостности фильтров перед их использованием



- ❑ Необходимость технической модернизации производственного оборудования при использовании стационарного оборудования. Необходимость внедрения изменений в конструкциях одноразовых систем (пакеты/реактора) с целью организации возможности проведения данного тестирования;
- ❑ Дополнительные инвестиции на реконструкцию, внедрению новых систем и повторную ревалидацию процесса, увеличение себестоимости производимой продукции;
- ❑ Высокие риски микробной контаминации продукции при проведении тестирования (т.к. это сложный процесс, требующий манипуляций со стерилизованной системой и, следовательно, сопряжено с повышенным риском ошибок, которые впоследствии может быть сложно обнаружить);
- ❑ Требуется высокая компетенция и навыки в асептических процессах у исполнителя работ;
- ❑ Отсутствие в ЕАЭС/РФ рекомендаций по проведению данных работ;
- ❑ Отсутствие научных доказательств, подтверждающие риски маскировки дефектов асептической фильтрации и как вывод, обосновывающие требования по проведению контроля целостности перед использованием стерильных фильтров.
- ❑ Сложность валидации.

Наш опыт:

- ✓ До внедрения регуляторных требований заказ оборудования с технической возможностью проведения данного тестирования.

Заслуга нашего производственного подразделения при составлении URS!

- ✓ Первоначальный заказ одноразовых сборок с возможностью проведения данного тестирования;
- ✓ Идентифицируем огромные риски для качества продукции при проведении проверок;
- ✓ Действуем согласно рекомендациям PDA.