

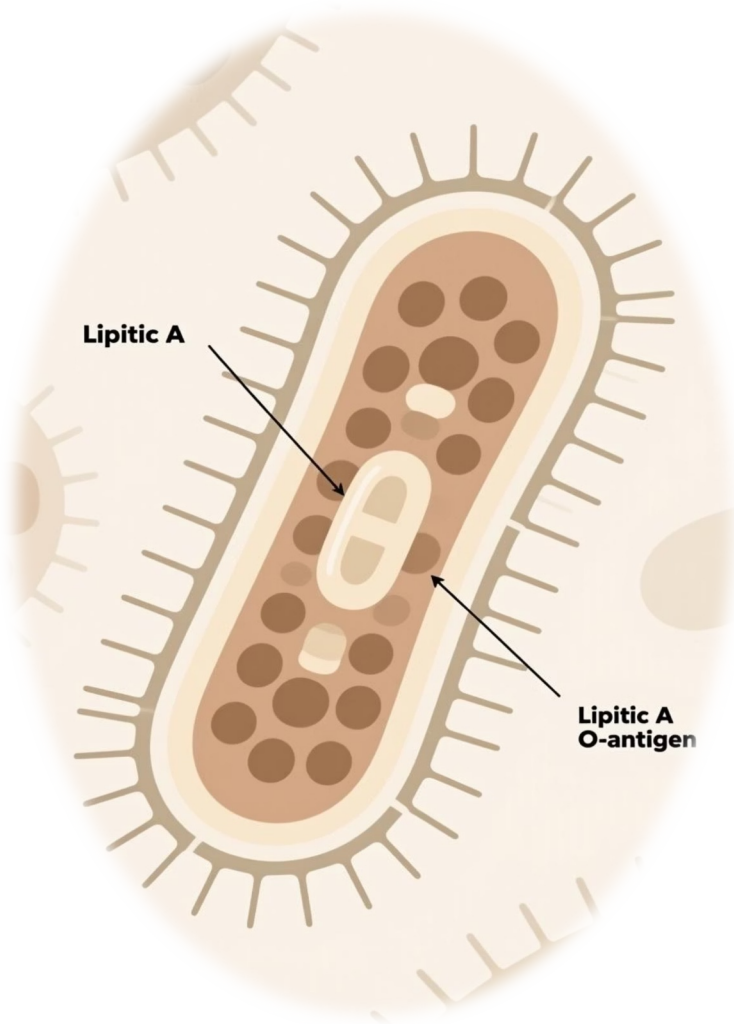
Контроль риска эндотоксинового загрязнения

*ЯКУШЕВА ЕВГЕНИЯ ДЕНИСОВНА,
руководитель МБЛ ОКК «Велфарм-М» (в составе «Велфарм-Групп»)*



GMP

**X Всероссийская
GMP-конференция**



Сырьё и вспомогательные вещества

- Вариабельность фоновой эндотоксиновой нагрузки между партиями поступающего сырья
- Критичность контроля инженерных сред (Вода для инъекций, чистый пар)

Производственный процесс и оборудование

- Биоплёнки в трубопроводах и ёмкостях
- «Мёртвые зоны» в оборудовании, не подверженные эффективной очистке

Методика расчета уровня эндотоксиновой нагрузки на этапе входного контроля



1

Endotoxin Alert Level (EAL)

Устанавливается для каждого компонента исходя из его максимальной концентрации в готовом продукте. Это позволяет выявить потенциальные риски на ранних этапах.

«Фактор 4»

Применяется *safety-factor* $\times 1/4$
Это обеспечивает надёжную детекцию на входном контроле, даже если свойства матрицы влияют на точность теста.

$$\text{EAL (EU/mg)} = \frac{\text{пороговая пирогенная доза, EU/ml}}{\text{макс.концентрация вещества, mg/ml}}$$

2

$$\text{Усредненное предельное содержание БЭ} = \frac{\text{Норма по НД, Е Э/м г} \times \text{Концентрация, м г/м л}}{\text{Масса сухих веществ, м г/м л}}$$

Используется в случае, если рассчитанная по п.1 сумма содержания эндотоксинов является больше допустимой в НД на ЛП. Рассчитывается путем пересчета нормы на ЛП с учетом концентрации АФС и массы сухих веществ.

Методика расчета уровня эндотоксиновой нагрузки на этапе входного контроля



Входит в состав в качестве:	Наименование сырья (согласно НД на ЛП)	Состав по НД, мг (согласно НД на ЛП)	Количество в дозе, мг (согласно ИМП)	Предельное содержание БЭ, ЕАЛ, ЕЭ/мг	Предельное содержание БЭ с учетом фактора безопасности 4, ЕЭ/мг	Усредненное предельное содержание БЭ, ЕЭ/мг	Фактическое содержание БЭ по результатам входного контроля
1	2	3	4	5	6	7	8
АФС	Кеторолака трометамол	30	30	0,11	0,03	0,168	0,0125 ЕЭ/мг
ВВ	Натрия хлорид	4,35	4,35	0,8	0,2	0,168	0,0025 ЕЭ/мг
ВВ	Динатрия эдетата дигидрат	0,5	0,5	7,0	1,75	0,168	0,125 ЕЭ/мг
ВВ	Вода для инъекций	До 1,0 мл	1000	0,0035	0,001	0,168	0,03125 ЕЭ/мл = 0,00003125 ЕЭ/мг

- Расчетное среднее содержание БЭ 2 ЕЭ/мг
- Норма по НД 5,8 ЕЭ/мг



Методика расчета уровня эндотоксиновой нагрузки на этапе промежуточного контроля



Норма по НД	5,8 ЕЭ/мг = 174 ЕЭ/мл
Теоретическое содержание БЭ в растворе	0,48 ЕЭ/мл
Фактическое содержание БЭ в растворе. Стадия приготовления	2,1 ЕЭ/мг = 63 ЕЭ/мл
Фактическое содержание БЭ в растворе. Стадия фильтрации	63 ЕЭ/мл
Ампулы пустые	0,0875 ЕЭ/изделие
Теоретическое содержание БЭ в наполненных ампулах	63,0875 ЕЭ/ампула
Фактическое содержание БЭ в наполненных ампулах	63 ЕЭ/ампула





Определение EAL

Определение EAL для каждого входящего в состав ЛП вещества относительно готовой формы

Обработка полученных данных

- *Обработка полученных на входном контроле данных тренд-анализом*
- *Выбор "худшего случая" – максимальной концентрации каждого вещества в ЛП*
- *Стандартизация требований по содержанию БЭ в спецификации*

Промежуточный контроль

- *Контроль промежуточных продуктов для оценки влияния оборудования, инженерных систем, первичной упаковки – также в минимально возможном разведении*
- *Обработка данных тренд-анализом*

1

2

3

4

5

Входной контроль

Контроль каждого поступающего наименования сырья по показателю БЭ в минимально возможном разведении (с учетом мешающих факторов) и в последующих возможных (до ½ МДР) и дальнейшее сравнение с рассчитанной нормой

Процессы и оборудование

- *Квалификации депирогенизационного оборудования*
- *Рутинный контроль воды в критических точках*
- *Контроль промывных вод с оборудования, имеющих контакт с продуктом*

Спасибо за внимание

Велфарм-Групп

Качество, которому можно доверять

