

## Επικύρωση χαρακτηριστικών μικροβιοκρατών φίλτρων παραγωγής με φαρμακευτικό προϊόν (Process Specific Filter Validation).

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

*Αγαπητοί συνεργάτες,*

Οι υψηλές απαιτήσεις των σύγχρονων ελεγκτικών μηχανισμών στη Βιομηχανία Φαρμάκων διεθνώς απαιτούν όλο και πιο συχνά πλέον πλήρη πιστοποίηση των χαρακτηριστικών των φίλτρων ειδικά για κάθε παραγωγική διαδικασία και για κάθε παραγόμενο προϊόν (**Product & Process Specific Filter Validation**). Ήδη η εταιρία μας, με μία παρουσία στην αγορά 41 ετών (από το 1967) και εμπειρία 36 ετών (από το 1972) στα συστήματα διήθησης και φίλτρων υποστηρίζει την ελληνική φαρμακοβιομηχανία και στον τομέα αυτόν, έχοντας ολοκληρώσει περισσότερες από 18 αντίστοιχες εργασίες μέχρι σήμερα.

Όλα αυτά φυσικά με τη βοήθεια του Οίκου PALL ο οποίος, διαθέτοντας μια βάση με πάνω από 2.700 ολοκληρωμένες εργασίες για διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα, έχει την εργαστηριακή υποδομή να υποστηρίξει κάθε σας ανάγκη σ' αυτό το πεδίο.



### ΣΚΟΠΟΣ

Αντικείμενο αυτής της εργασίας πιστοποίησης είναι να αποδείξει/επιβεβαιώσει την καταλληλότητα του εκάστοτε φίλτρου που χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένη εφαρμογή παραγωγής φαρμάκου απαντώντας σε ερωτήσεις όπως:

- Το προϊόν επηρεάζει το φίλτρο;
- Το φίλτρο επηρεάζει το προϊόν;
- Το προϊόν επηρεάζει τα χαρακτηριστικά μικροβιακής κατακράτησης του φίλτρου (microbial retention);

Για την επίτευξη των στόχων αυτών ο Οίκος PALL εφαρμόζει μία προσέγγιση πολλών παραμέτρων για να μπορέσει να λάβει υπ' όψιν του όλες τις κρίσιμες μεταβλητές της παραγωγής.

Η διαδικασία αυτή έρχεται σε πλήρη συμφωνία με το τεχνικό έντυπο Νο.26 του οργανισμού PDA (Parenteral Drug Association).

## ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ-ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ (Validation)

Οι εργασίες αυτές συνήθως περιλαμβάνουν:

- Έλεγχο επιβίωσης μικροοργανισμού στο προϊόν (**Viability Test**).
- Επιβεβαίωση των χαρακτηριστικών του φίλτρου με τη βοήθεια μικροοργανισμού-δείκτη (**Bacterial Challenge**).
- Έλεγχο για αυτοεκλυόμενα συστατικά του φίλτρου στο προϊόν (**Extractables test**).
- Έλεγχο για προσρόφηση συστατικών του προϊόντος από το υλικό του φίλτρου (**Adsorption test**).
- Στοιχεία ελέγχου ακεραιότητας του φίλτρου (**Integrity Test Values**) με διαβροχή με το συγκεκριμένο προϊόν.
- Χημική συμβατότητα (**Chemical Compatibility**).

Πριν από κάθε τεστ διαβιβάζεται το αντίστοιχο «πρωτόκολλο δοκιμών» που αναφέρει αναλυτικά τη μεθοδολογία και τα κριτήρια αποδοχής της δοκιμασίας. Μόνο μετά την έγκριση του και από τα δύο μέρη προχωρεί η πραγματοποίηση του τεστ.

Πιο αναλυτικά:

### **1) Τεστ επιβίωσης μικροοργανισμού στο προϊόν (Viability Test)**

Το τεστ διερευνά τη δυνατότητα επιβίωσης του μικροοργανισμού-δείκτη «*Brevundimonas diminuta* (ATCC19146)» στο προϊόν σας. Τα αποτελέσματα αναφέρονται σε ελάχιστη συγκέντρωση  $1 \times 10^7$  cfu ανά  $1 \text{ cm}^2$  επιφάνειας του ηθμού που ελέγχεται (Bacterial Challenge Test).

Στην περίπτωση που ο μικροοργανισμός δεν επιβιώνει στο προς έλεγχο διάλυμα, ένα αδρανές αντίγραφο (placebo) χρησιμοποιείται για να προσομοιάσει το προϊόν.

Η επιλογή του είναι τέτοια που να προσομοιάζει κατά το δυνατόν καλύτερα το πρωτότυπο υγρό, ενώ επιτρέπει την επιβίωση του μικροοργανισμού δείκτη «*Brevundimonas diminuta* (ATCC19146)» σε όλη την διάρκεια καταπόνησης του φίλτρου (Bacterial Challenge Test).

Συνήθως απαιτείται ποσότητα 500 ml του προϊόντος για το τεστ.



### **2) Επιβεβαίωση των χαρακτηριστικών του ηθμού στο προϊόν με τη βοήθεια μικροοργανισμού-δείκτη (Bacterial Challenge)**

Το τεστ αυτό γίνεται για να επιβεβαιώσει την ικανότητα του διηθητικού υλικού να παράγει απόλυτα «στείρο» διήθημα. Έτσι γίνεται έλεγχος σε τρεις διαφορετικές μεμβράνες διηθητικού υλικού από τρεις διαφορετικές «παρτίδες» παραγωγής. Οι μεμβράνες καταπονούνται με το προϊόν -ή το placebo- το οποίο περιέχει τον μικροοργανισμό-δείκτη (*Brevundimonas diminuta* (ATCC19146)) σε ελάχιστη συγκέντρωση  $1 \times 10^7$  cfu ανά  $1 \text{ cm}^2$  επιφάνειας του ηθμού καθ' όλη την διάρκεια καταπόνησης. Η δοκιμή γίνεται στις χειρότερες δυνατές συνθήκες παραγωγής (worst case conditions).

Συνήθως απαιτείται ποσότητα 1.500 ml του προϊόντος για το τεστ.

### **3) Έλεγχος για αυτοεκλυόμενα συστατικά του φίλτρου στο προϊόν (Extractables test)**

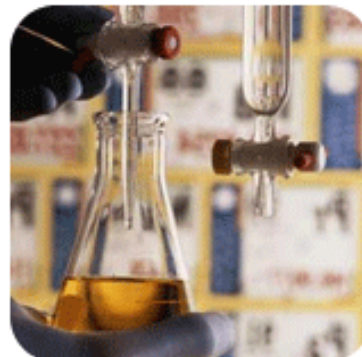
Σκοπός του ελέγχου αυτού είναι ο προσδιορισμός της ποιοτικής και ποσοτικής σύστασης των αυτοεκλυόμενων συστατικών του φίλτρου μετά την επαφή (εις διπλούν) με αντίστοιχο τύπο διαλύτη (Double extraction in a Model Solvent).

Το εργαστήριο του Οίκου PALL χρησιμοποιεί ίδιο τύπο φίλτρου με τον δικό σας, το οποίο καταπονεί με αντίστοιχο τύπο διαλύτη (Model Solvent) για να αναπαράγει την χειρότερη δυνατή περίπτωση (worst case condition).

Κατόπιν γίνεται έλεγχος βιολογικής συμβατότητας των εκλυόμενων συστατικών του ηθμού (Biological compatibility of the material extracted).

Αν υπάρχουν δεδομένα καταπόνησης του φίλτρου με αντίστοιχο διαλύτη (model solvent) η δοκιμή δεν είναι απαραίτητη. Σε περίπτωση μη ύπαρξης δεδομένων επιλέγεται αντίστοιχος διαλύτης (model solvent) και γίνεται έλεγχος (worst case).

Δεν απαιτείται δείγμα για την δοκιμή.



ΕΠΙΠΛΕΟΝ:

**4) Έλεγχος προσρόφησης (Adsorption Test)** αν κριθεί απαραίτητο, για τον έλεγχο απομάκρυνσης ή ποσοτικής μείωσης συστατικών του προϊόντος από το υλικό του φίλτρου. Συνήθως απαιτείται ποσότητα 1.000 ml του προϊόντος για το τεστ.

### **5) Στοιχεία ελέγχου ακεραιότητας του ηθμού (Integrity Test Values) με διαβροχή με το συγκεκριμένο προϊόν.**

Το εργαστήριο του Οίκου PALL χρησιμοποιεί τον ίδιο τύπο φίλτρου με τον δικό σας, τον οποίο διαβρέχει με το προϊόν σας κάτω από τις ίδιες συνθήκες με αυτές της παραγωγής και υπολογίζει τα νέα στοιχεία ελέγχου ακεραιότητας σε σχέση με τα δεδομένα αναφοράς με διαβροχή με νερό. Συνήθως απαιτείται ποσότητα 1.000 ml του προϊόντος για το τεστ.

### **6) Χημική συμβατότητα του υλικού του φίλτρου με το προϊόν.**

Το εργαστήριο του Οίκου PALL ελέγχει, με τη βοήθεια της υπάρχουσας βάσης δεδομένων, τη χημική συμβατότητα του φίλτρου με το συγκεκριμένο προϊόν και στις συγκεκριμένες συνθήκες παραγωγής. Κατά περίπτωση μπορεί να γίνει και εργαστηριακός έλεγχος (για νέα προϊόντα ή ειδικές συνθήκες παραγωγής)

Συνήθως απαιτείται ποσότητα 2.000 ml του προϊόντος για την πραγματοποίηση του τεστ.

Τα παραπάνω αποτελούν γενική περιγραφή. Οι εργασίες μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να καλύψουν κάθε ιδιαιτερότητα της παραγωγικής διαδικασίας ή του προϊόντος κάθε πελάτη.

### **ΕΠΟΜΕΝΟ ΒΗΜΑ:**

Ζητήστε μας να σας επισκεφτούμε και να συζητήσουμε από κοντά για το πώς μπορούμε να υποστηρίξουμε τις ανάγκες σας για πιστοποίηση-τεκμηρίωση (VALIDATION).

**AsepticTechnologies.gr**

Τεχνολογίες Άσηπτης Παραγωγής

Τηλ: 210-6526392

Fax: 210-6547784

E-mail: [chalimas@internet.gr](mailto:chalimas@internet.gr)