



# Государственный учебный центр Надлежащей Производственной / Дистрибьюторской Практики

Государственная служба Украины по лекарственным средствам  
(Гослекслужба Украины)

## Установление критериев приемлемости.

Практические аспекты валидации очистки  
14.11.2013

Кузнецов А.П.

Заместитель начальника экспертного

отдела GMP/GDP центра



## Введение

- Одним из ключевых моментов валидации очистки является расчет критериев чистоты оборудования (критериев приемлемости).
- Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции.



# Почему настолько важно правильно рассчитать критерии?

- уровень чистоты будет соответствовать требованиям
- методика контроля будет разработана на основе расчетных и обоснованных пределов
- валидация методик контроля будет проводиться в заданном диапазоне
- в случае выбора необоснованных пределов – **ВСЕ НЕОБХОДИМО ПОВТОРЯТЬ!**



# Обзор требований

- **Руководство 42-4.0-2013, Приложение 15, раздел Валидация очистки**
- **PI 006-2 RECOMMENDATION on VALIDATION MASTER PLAN, INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION, NON-STERILE PROCESS VALIDATION, CLEANING VALIDATION Раздел 7.11 Establishment of Limits (Установление пределов)**



## Обзор требований

- ...риск случайной перекрестной контаминации возникает ... вследствие наличия остатков в оборудовании...
- Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции.
- К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся сильносенсibiliзирующие вещества, .., определенные формы микростатистки и другие



# Обзор требований

- Наиболее опасной является контаминация препаратов, предназначенных для инъекций, а также препаратов, принимаемых в больших дозах и/или длительное время



# Рекомендації PIC/S



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 006-2  
1 July 2004

**RECOMMENDATIONS**

**ON**

**VALIDATION MASTER PLAN  
INSTALLATION AND OPERATIONAL  
QUALIFICATION  
NON-STERILE PROCESS VALIDATION  
CLEANING VALIDATION**



# Рекомендації РІС/S

## Валидація очищення

- 7.11 Установка допустимих пределов
  - Обоснование выбранных пределов должно логически основываться на свойствах применяемых материалов и терапевтических доз.
  - Пределы должны быть такими, чтобы их можно было достичь и проконтролировать.





## Рекомендації PIC/S

Могут применяться подходы для установки пределов:

- Валидация очистки для каждого продукта
- Группировка на семейства и выбор продукта, представляющего «наихудший случай»
- Группировка, основанная на риске:
  - хорошо растворимые продукты,
  - с одинаковым действием,
  - высокотоксичные продукты,
  - трудно обнаруживаемые



## Рекомендації PIC/S

**7.11.3 Перенос остатков продукта должен отвечать определенным критериям, например, наиболее строгому из этих трех критериев:**

**(а) не более 0,1% обычной терапевтической дозы любого продукта может появиться в максимальной суточной дозе следующего продукта**

**(б) не более 10 ppm любого продукта может появиться в следующем продукте**

**(в) не должно быть видимых остатков**



## Рекомендації РІС/С

- **Определенные аллергены и сильнодействующие не должны обнаруживаться наилучшим возможным аналитическим методом в пробах, взятых с оборудования**
  - **пеницилины и цефалоспорины**
  - **половые стероидные гормоны, сильные стероиды и цитостатики**
- **По причине невозможности достижения такой чистоты и разработки такого метода анализа требуется**



## Рекомендації РІС/С

- **Определенные аллергены и сильнодействующие не должны обнаруживаться наилучшим возможным аналитическим методом в пробах, взятых с оборудования**
  - **пеницилины и цефалоспорины**
  - **половые стероидные гормоны, сильные стероиды и цитостатики**
- **По причине невозможности достижения такой чистоты и разработки такого метода анализа требуется**



## Подходы к установке критериев

На основе Терапевтической Дозы (ТД) и фактора безопасности (SF)

а) не более 0,1% (1/1000) обычной терапевтической дозы ПРедыДУЩЕГО продукта может появиться в максимальной суточной дозе СЛЕДУЮЩЕГО продукта

Метод применим только тогда, когда известны терапевтические дозы (в основном для АФИ)



## Критерий на основе доз

Основан на допущении переноса определенной доли суточной дозы продукта в последующий продукт с учетом его суточной дозы.

Эта доля уменьшается в зависимости от фактора безопасности. Это безразмерный фактор, который установлен для максимально допустимого загрязнения. Его значение зависит от типа последующего изготавливаемого ЛС.



## Критерий на основе доз

Многие фармацевтические компании используют стандартный фактор безопасности 1/1000 для всех расчетов предельных значений загрязнения. Это означает, что любой препарат, который принимается в отношении 1/1000 его суточной терапевтической дозы, не будет оказывать медицинского или токсического воздействия на пациента при приеме одним способом.



## Критерий на основе доз

Это допущение не работает, когда перекрестное загрязнение переходит в лекарственную форму с более эффективными свойствами всасывания. Например, это допущение не срабатывает в тех случаях, когда перекрестное загрязнение может перейти из препаратов для наружного применения в препараты для орального применения, и из препаратов для орального применения в препараты для парентерального применения.





# Порядок расчета критериев

Порядок расчета

Устанавливается Максимально Допустимый Перенос (МАСО)

$$\text{МАСО} = \frac{TD_{\text{предыд}} \times \text{MBS}}{SF \times MDD_{\text{след}}}$$

МАСО  
мг/серию

$TD_{\text{предыд}}$  – обычная терапевтическая доза исследуемого продукта

$MDD_{\text{след}}$  – максимальная суточная доза следующего производимого продукта

MBS – минимальный размер серии следующего продукта

SF – фактор безопасности (1/1000 или 0,1%)



## Порядок расчета критериев

**SF – фактор безопасности**

**По рекомендации PIC/S - не более 1/1000  
или 0,1%**

**Для учета лекарственной формы  
можно применить  
дифференцированно фактор  
безопасности, например как  
предлагается в техническом отчете  
№29 PDA (рекомендации для  
препаратов наружного применения не  
соответствуют рекомендациям PIC/S):**



## Критерии PDA TR №29

Фактор безопасности	Способ введения ЛС
1/10 - 1/100	Для наружного применения (напр., растворы, мази, кремы гели)
1/100 - 1/1000	Для перорального приема
1/1000 - 1/10000	Парентеральные ЛС, для офтальмологии
1/10000 - 1/100000	Исследуемые ЛС

0,1%



## Порядок расчета критериев

**Пример 1: Очистка от продукта А.**

**Стандартная доза 10 мг, а максимальная суточная доза 100 мг, размер серии 200 кг. У следующего продукта В стандартная доза 25 мг, а максимальная суточная доза 250 мг и размер серии 50 кг. Оба продукта принимают перорально, фактор безопасности 1/1000.**

**Рассчитаем МАСО для кол-ва остатка А в продукте В:**

$$\text{МАСО} = \frac{10 \text{ (мг)} \times 50\,000\,000 \text{ (мг)}}{1000 \times 250 \text{ (мг)}} = 2\,000 \text{ (мг)}$$



## Порядок расчета критериев

Пример 2: Очистка от продукта В.

Следующий продукт А. Рассчитаем МАСО для кол-ва остатка продукта В в продукте А:

$$\text{МАСО} = \frac{25 \text{ (мг)} \times 200\,000\,000 \text{ (мг)}}{1000 \times 100 \text{ (мг)}} = 50\,000 \text{ (мг)}$$



## Порядок расчета критериев

При переходе А - В      МАСО = 2000 мг

При переходе В - А      МАСО = 50 000 мг

Взамен расчета каждого перехода необходимо выбрать наихудший случай. Сильнодействующий АФИ (наименьшая доза TD) и соотношение размер серии, деленное на коэффициент MBS/MDD. Это возможно сделать при одинаковом факторе безопасности (в другом случае необходимо выбрать наименьшее  $MBS / (MDD \times SF)$ )



# Порядок расчета критериев

$$\mathbf{MACO}_{min} = \mathbf{TD}_{min} \times (\mathbf{MBS/SF} \times \mathbf{MDD})_{min}$$



## Подходы к установке критериев

**б) не более 10 ppm любого продукта может появиться в следующем продукте**

**Метод (б) применим для сравнения с методом (а) и тогда, когда не известны терапевтические дозы, например:**

**Мягкие ЛФ наружного применения**

**Детергенты**

**Вспомогательные в-ва**





## Порядок расчета критериев

Устанавливается **Максимально Допустимый Перенос (MACO)**

$$MACO = MBS \text{ [мг]} \times MAXCONC \text{ [мг]}$$

MACO  
мг/серию

Кол-во допустимых загрязнений зависит только от объема серии. Остальные факторы (фармакология, лек.форма, сильнодействие ...) не учитываются.

Для общего предела 10 ppm:  $MACO = 0,001\% (0,00001)$  минимального размера серии (MBS)



## Порядок расчета критериев

**Пример 3: Очистка от продукта В.**

макс. суточная доза 250 мг, размер серии 50 кг. У следующего продукта А стандартная доза 10 мг, а размер серии 200 кг. Общий предел составляет 10 ppm. Рассчитаем МАСО для кол-ва остатка В в продукте А:

$$\text{МАСО}_{\text{ppm}} = 0,00001 \text{ (мг/мг)} \times 200 \ 000 \ 000 \text{ (мг)} = 2000 \text{ (мг)}$$

Наихудший случай 2г продукта В может перейти в продукт А. (меньше, чем 50г в примере 3 по методу гравиметрической



## Порядок расчета критериев

**На основе токсичности остатка  
(загрязнения)**

**Основан на расчете т.н. числа NOEL (No  
Observed Effect Level) – уровень, при  
котором не ожидается эффекта)**

**Метод применим тогда, когда не  
известны терапевтические дозы,  
например:**

**Мягкие ЛФ наружного применения**

**Детергенты**

**Вспомогательные в-ва**



## Порядок расчета критериев

- Терапевтическая доза продукта может быть не известна. Поэтому используют расчет исходя из данных по токсичности.
- Используют  $LD_{50}$  вместо терапевтической дозы - токсическую дозу.
- Данные о значении  $LD_{50}$  можно брать из листов безопасности, в др. материалах по токсичности (напр., из материалов доклинического и клинического испытаний для ЛС; из листов безопасности (MSDS) для



## Порядок расчета критериев

$$NOEL = \frac{LD50 \left( \frac{\text{г}}{\text{кг}} \right) \times AAW (\text{кг})}{2000}$$

- LD50 - смертельная доза для 50% популяции животных. Важно идентификация животного (мыши, крысы и др.) и путь введения ЛС (г/кг животн.).
- AAW=70 кг – средний вес взрослого человека (поправка для детских ЛС)
- (2000) эмпирическая константа из токсикологической базы данных Лейтон.



## Порядок расчета критериев

- Зная число NOEL можно рассчитать MACO:

$$\bullet \quad \text{MACO} = \frac{\text{NOEL} \times \text{MBS}}{\text{SF} \times \text{MDD}_{\text{след}}}$$

MACO  
мг/серию

- NOEL (No Observed Effect Level) – уровень, при котором не ожидается эффекта
- MDD<sub>след</sub> – максимальная суточная доза следующего производимого продукта
- MBS – минимальный размер серии следующего продукта
- SF – фактор безопасности



## Порядок расчета критериев

**Известны токсичность, объем серии и доза. МАСО можно рассчитать следующим образом.**

**LD 50 перорально = 419 мг/кг**

**LD 50 внутривенно = 85 мг/кг**

**MBS - минимальный объем серии - 40 кг**

**MDD - максимальная суточная доза 300 мг**



## Подходы к установке критериев

### Пероральное введение

$$\text{NOEL} = \text{LD } 50 \times 0,0005 \times \text{AAW} = 419 \text{ мг/кг} \times 0,0005 = 0,2095 \text{ мг/кг/день}$$

Для взрослого человека массой 70 кг

$$\text{NOEL} = 0,2095 \text{ мг/кг} \times 70 \text{ кг} = 14,665 \text{ мг}$$

### Внутривенно введение

$$\text{NOEL} = \text{LD } 50 \times 0.0005 \times \text{AAW} = 85 \text{ мг/кг} \times 0,0005 = 0,0425 \text{ мг/кг/день}$$

Для взрослого человека массой 70 кг

$$\text{NOEL} = 0,0425 \text{ мг/кг} \times 70 \text{ кг} = 2,975 \text{ мг}$$





## Порядок расчета критериев

Критерий, основанный на пределе аналитического обнаружения остатка  
Этот метод используется для таких специфических продуктов, как напр., пенициллины, цефалоспорины, цитостатики, сильнодействующие гормоны. Используемый в таких случаях термин «не обнаружено» означает, что уровень остатка ниже, чем предел обнаружения.



## Порядок расчета критериев

Для этого необходимо определить следующие величины - предел обнаружения и предел количественного определения.

Пример. Если допустить, что предел обнаружения 0,05 ppm и проба анализируется сразу после экстракции смыва (площадь 10 x 10 см, 9 мл WFI, коэффициент извлечения – 0,9. Общая площадь оборудования - 35 м<sup>2</sup>.

$$\text{MACO} = \frac{0,05 \text{ ppm} \left( \frac{\text{МГ}}{\text{МЛ}} \right) \times 9 \text{ МЛ} \times 35 \text{ м}^2}{0,01 \text{ м}^2 \times 0,9} = 1750 \text{ мг}$$



# Распределение предела между отдельными частями оборудования

Площадь всего задействованного оборудования принимается за 100%. Кол-во загрязнений на единицу оборудования определяется как МАСО, умножено на долю единицы во всей технологической схеме.

М.ЕQ  
мг/ед.  
оборудования

$$M.EQ = MASO \times \%$$

Как наихудший случай макс. 2000мг продукта. Предположим, что площадь реактора составляет 25%общей площади.

Тогда М.ЕQ реактор = 2000х0,25 = 500 мг



# Порядок расчета критериев

Пределы на сваб (место отбора)

Рассчитывают целевое значение предела для сваба с использованием площади контакта всего технологического оборудования:

$$M.P [мг/дм^2] * = \frac{MACO [мг]}{A_{общая} [дм^2]}$$

M.P  
мг/м2,  
мг/дм2  
мг/см2

\* в случае площади отбора 10x10 мм = 1 дм2



## Порядок расчета критериев

**Зависимость предела аналитического метода (M.CONC) от предела загрязнения (MACO)**

**Установление максимальных пределов загрязнения на серию (MACO), на единицу оборудования (M.EQ), на единицу площади (M.P) является начальными шагами для установления предельной концентрации в пробе. Теперь необходимо вывести формулу для расчета остатков (концентрации) в аналитической пробе (мг/л, мг/дм<sup>3</sup> или ppm)**



# Порядок расчета критериев

$$[\text{мг/л}] = M \cdot A \cdot C \cdot O \text{ [мг]} \times R \times \frac{A \text{ пробы [см}^2\text{]}}{A \text{ общая [см}^2\text{]}} \times \frac{F}{V \text{ [л]}}$$

**M.CONC**  
мг/дм<sup>3</sup>  
мг/л  
ppm

**R** – коэф. извлечения

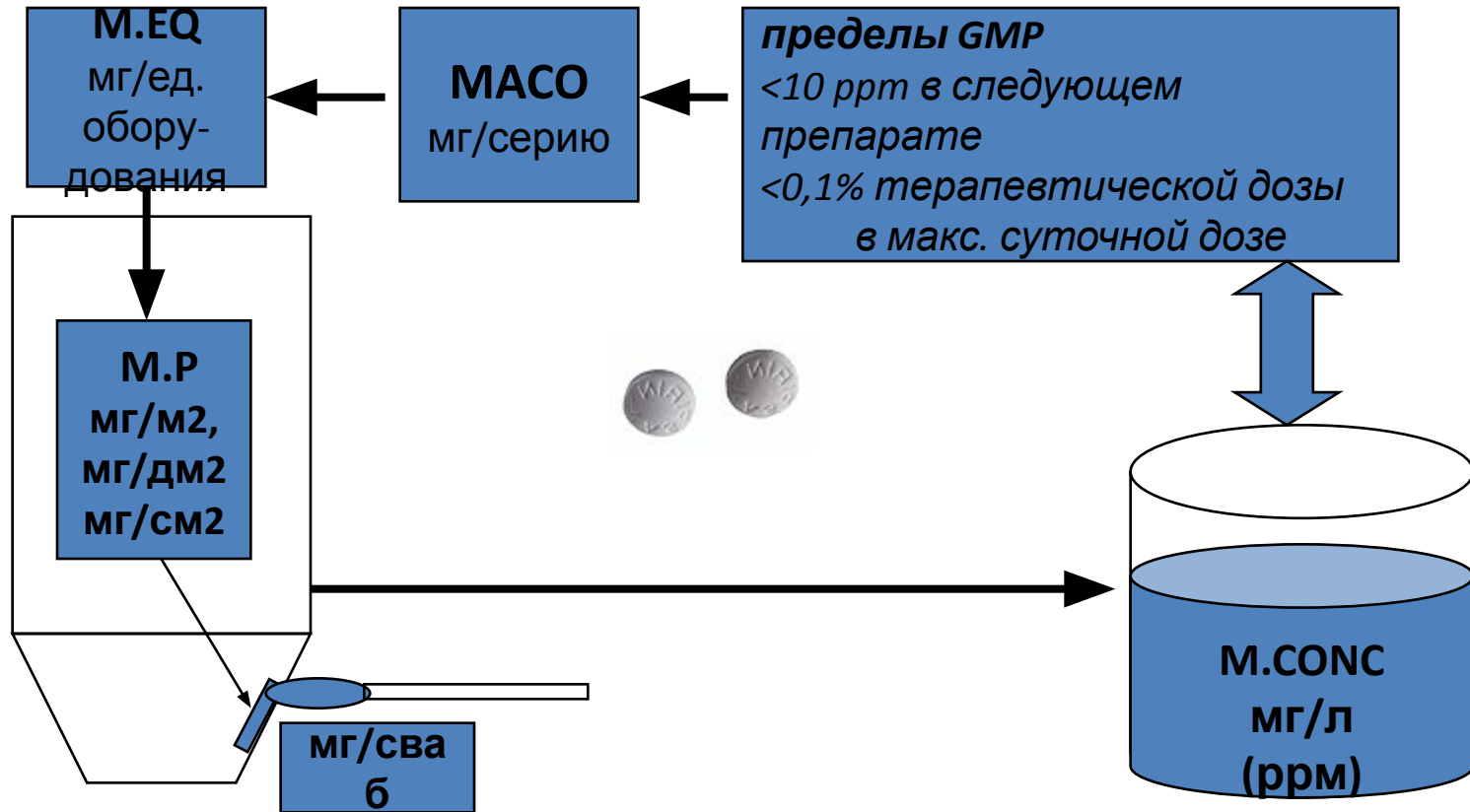
**A общая** – общая площадь контакта

**A образца** – площадь, с которой отбирают пробу

**F** – коэф. концентрирования пробы

**V** – объем пробы, л.

# Интерпретация требований (пределы загрязнений)





## Заключение

Расчет пределов загрязнений на поверхности оборудования необходимо рассматривать только комплексно с учетом методов отбора проб. Принимать во внимание другие производимые препараты на участке, размеры серий, площади контактирующего оборудования, терапевтические дозы и др.

До валидации процесса очистки необходимо разработать методику анализа и провести ее валидацию, а также оптимизировать процесс





# Литература

**Руководство 42-4.0:2013**

**PI 006-2 RECOMMENDATION on VALIDATION MASTER PLAN, INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION, NON-STERILE PROCESS VALIDATION, CLEANING VALIDATION**  
**Валидація процесів очистки. Курс GMPproject.**

**Валидація очистки. Базовая школа, FDA - Destin A. LeBlanc, Февраль, 2004 г**  
**Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. A Sector Group of CEFIC, 2000**