



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 проводится 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 цитостатиков 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/С

Валидація очищення

- 7.11 Установка допустимых 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 (MACO)

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

MACO
мг/серию

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

$MDD_{след}$ – 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

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



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 (МАСО)**

$$\text{МАСО} = \text{MBS [мг]} \times \text{МАХСОНС [мг]}$$

МАСО
мг/серию

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

Для общего предела 10 ppm: МАСО = 0,001% (0,00001) минимального размера серии (МБС)



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 фармацевтической



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 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_{след} – 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 м².

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



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.
обору-
дования

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

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/дм³ или ppm)



Порядок расчета критериев

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

M.CONC
мг/дм³
мг/л
ppm

R – коэф. извлечения

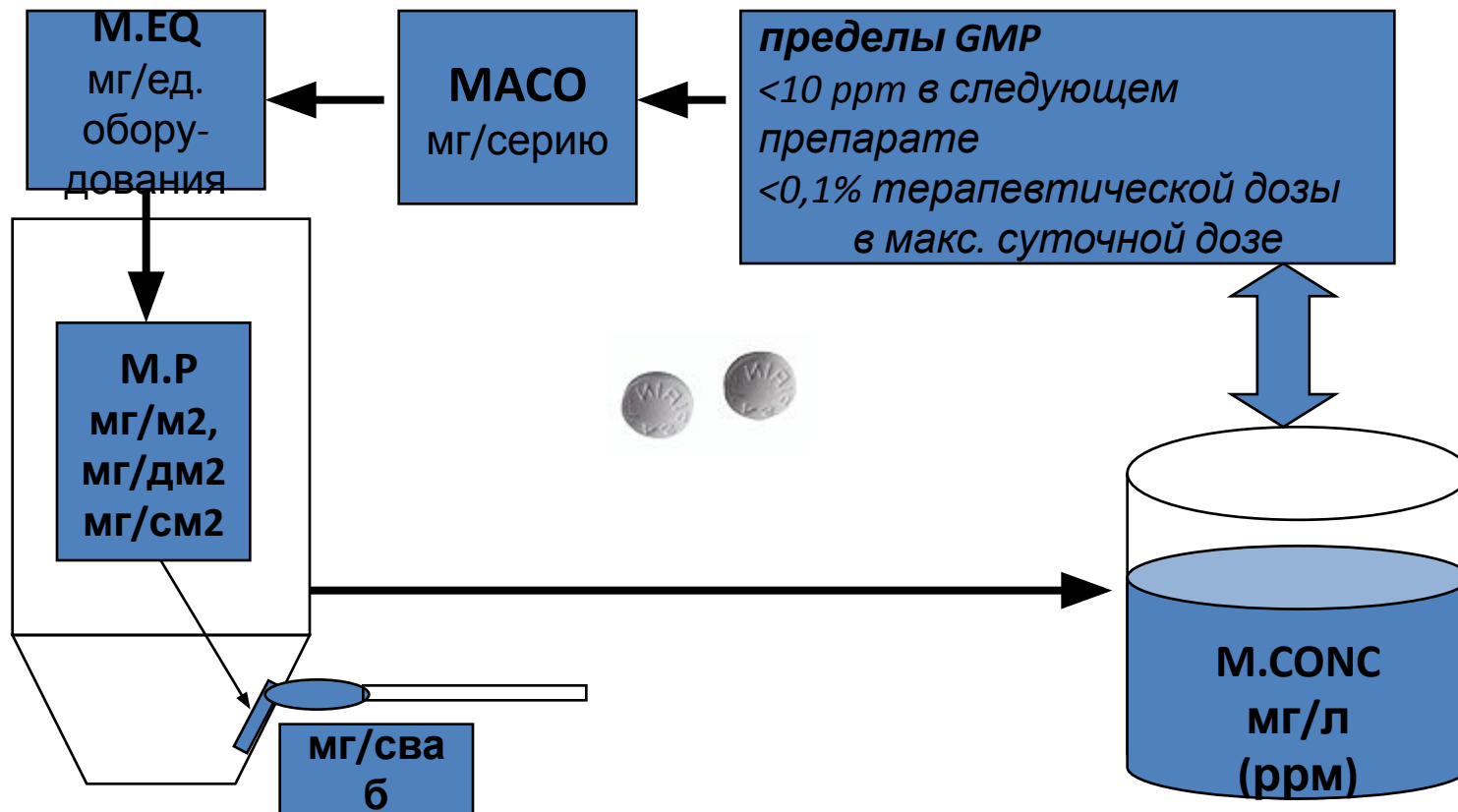
A общая – общая площадь контакта

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