



ІПКЄФ
НФДУ



Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Матеріали

*II Науково-практичної Internet-конференції
з міжнародною участю*

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Харків, 22 травня 2025

ОСНОВНІ ЕТАПИ ВАЛІДАЦІЇ ФІЛЬТРАЦІЇ ІН'ЄКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Шевченко В. О.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, м. Харків
SVAVON@ ukr.net

Вступ. До основних показників якості ін'єкційних лікарських засобів відноситься такий показник, як механічні включення: видимі та невидимі частки. Досягнення регламентованих меж даного показника здійснюється не тільки виконанням всіх вимог GMP при виробництві препаратів, а насамперед, проведенням однієї з важливих стадій технологічного процесу – стадії фільтрації приготованого розчину.

Розробка нових лікарських засобів, крім проведення преформуляції та формуляції, включає розробку технологічного процесу, однією з стадій якого є проведення досліджень з вибору фільтруючого матеріалу, визначенню ефективності фільтрації крізь обраний фільтр та розробки методики контролю ефективності фільтрації. Видалення механічних включень досягається фільтрацією ін'єкційних розчинів через відповідний фільтруючий матеріал. Найбільш розповсюдженими у фармацевтичній практиці фільтрами для фільтрації ін'єкційних розчинів є фільтри мембранного типу з розміром пор від 0,45 до 1,0 мкм для попередньої фільтрації і 0,2 мкм для стерилізуючої фільтрації. Завершуючою стадією процесу фільтрації є валідація фільтрації.

Мета дослідження. Надати документальні підтвердження того, що процес фільтрації приготованого розчину під час технологічного процесу отримання готового препарату призводить до отримання продукту, атрибути якості якого відповідають усім вимогам нормативної документації.

Методи дослідження. При проведенні валідації фільтрації використовуються наступні випробування: біологічні (тестування на біологічну безпеку, а саме перевірочний тест для тест-культури бактерій *Brevundimonas diminuta* для того, щоб оцінити ступінь бактерицидності приготованого розчину, здатність фільтра утримувати *Brevundimonas diminuta* з реалізацією «найгіршого випадка» та утримання бактерій на фільтрі до 100 %), фізико-хімічні (визначення вмісту речовин, що екстрагуються у фільтрат або залишаються на поверхні фільтра, визначення цілісності фільтра до і після фільтрації з використанням методу «точки пухирця», ефективність процесу фільтрації крізь досліджуваний фільтр).

Результати дослідження. Визначення стерилізуючої придатності фільтруючого матеріалу проводили за допомогою бактеріального тесту, оцінюючи чи забезпечує стерилізуючий фільтр стерильний фільтрат в процесі фільтрації і після фільтрації всієї кількості приготованого розчину у відповідних процесу умовах (тобто, після контакту фільтрувальної мембрани з досліджуваним розчином протягом визначеного технологією часом). Процедура тестування заснована на результатах тесту на життєздатність.

Вивчення хімічної сумісності розчину і фільтруючих матеріалів, яку проводили в динамічних умовах методом фільтрації розчину крізь вибрані

фільтруючі мембрани. При вивченні хімічної сумісності розчину і фільтруючих матеріалів якість розчину контролювали за наступними показниками: прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст діючої речовини. Проведені дослідження показали, що розчин після фільтрації відповідає вимогам нормативної документації за перевіреними показниками.

Для оцінки можливої міграції потенційних продуктів матеріалу фільтрів до фільтрованого розчину було досліджено сухий залишок після упарювання гравіметричним методом, порівняння профілю домішок діючої речовини в розчині, оцінено інфрачервоні спектри сухого залишку після упарювання зразка фільтрованого розчину.

Проведені дослідження показали, що сухий залишок приготованого розчину до та після фільтрації практично не змінюється та зумовлений компонентами досліджуваного розчину. Профіль домішок як приготованого так і фільтрованого розчину співпадає, додаткових піків не виявлено. Інфрачервоні спектри сухих залишків до та після фільтрації ідентичні, не спостерігається сторонніх явно виражених сигналів, що доводить відсутність впливу матеріалу фільтру та відсутність дифузії речовин матеріалу фільтру до досліджуваного розчину в обраних умовах фільтрації.

Ефективність фільтрації визначали методом світлоблокування на приладі «Liquid particle counting system фірми Ніас Роусо», США. Кількість часток у досліджуваному зразку відповідає вимогам ДФУ, 2.9.19, метод 1 при регламентованих межах 6000 в ампулі для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 600 часток розміром 25 мкм або більше. Проведені випробування доводять, що використання дослідженого фільтруючого матеріалу дозволяє отримати розчин необхідної якості.

При проведенні випробувань цілісності фільтру до і після фільтрації методом «точки пухирця» визначено відсутність потоку пухирців у випробуваному розчині при пропусканні азоту крізь мембрану фільтру.

Висновки. В результаті проведених випробувань досліджуваного фільтру підтверджено надійну стерилізуючу здатність фільтру, фільтр має фактичний рівень бактеріального навантаження нижче допустимої валідованої межі ($\times 10^{11}$) для випробуваного фільтру, що мінімізує потенціал проходження нестерильного продукту і забезпечує стерильність лікарського препарату.

З використанням методів дослідження документально підтверджено відсутність впливу матеріалу фільтру на приготований розчин, відсутність дифузії речовин матеріалу фільтру до досліджуваного розчину в обраних умовах фільтрації.

Підтверджено збереження цілісності (герметичності) фільтру до та після фільтрації досліджуваного розчину та відповідність вимогам для стерилізуючої фільтрації в рамках умов проведення технологічного процесу.

Доведено можливість застосування випробуваного фільтру для стерилізуючої фільтрації приготованого розчину під час напрацювання промислових серій лікарського препарату.