



При производстве фармацевтических препаратов крайне важно соблюдать высокие стандарты чистоты и бережного обращения с субстанциями и активными ингредиентами. Особенно важно удалять все технологические остатки с поверхности производственного оборудования, поскольку только тщательно очищенная установка позволит избежать загрязнения и порчи производимого препарата, и обеспечит его безопасность для пациентов.

Например, в 1988 году пришлось отозвать 200 миллионов доз препарата, снижающего уровень холестерина, — они содержали остаточные количества пестицидов. Предположительно произошло перекрестное загрязнение, поскольку бочки из-под растворителя для производства пестицидов были повторно использованы при производстве лекарственного препарата. На тот момент производитель лекарственных препаратов не проводил ни надлежащих проверок, ни валидации очистки.

#### Нормативные требования

В результате описанных событий в 1993 году были составлены основные нормативные требования к очистке, изложенные в «Руководстве по инспектированию валидации процессов очистки (7/93)» FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США). В настоящее время утвержденный процесс очистки должен быть подтвержден документально. В результате очистки уровень активных фармацевтических ингредиентов (API), технологических остатков, моющих средств и микробного загрязнения на поверхностях производственного оборудования, контактирующего с продукцией, должен быть снижен до уровня, приемлемого для изготовления фармпрепаратов. Это особенно важно при серийном производстве, так как одну и ту же установку используют для различных субстанций. Поэтому необходимо избегать нежелательного смешивания готовой продукции. После выпуска очередной партии препаратов все используемое оборудование, например реакторы или ферментеры, должно быть очищено перед началом производства следующей серии. Сначала устанавливают строгие параметры процесса очистки, затем выполня-

# Стерильная чистота

## Валидация очистки технологического оборудования на фармацевтическом предприятии с помощью ТОС-анализаторов



Рисунок 1: Тампон для протирки для отбора пробы

ют анализ и документирование. Образец проверяется по определенным параметрам. Если полученное предельное значение не превышено, систему считают очищенной и ее можно использовать вновь. Этот процесс называется валидацией очистки. Метод очистки существенно влияет на способ отбора образцов.

#### Метод «Очистка на месте»

Очистка по типу CIP (Clean in Place, «Очистка на месте») происходит автоматически без демонтажа системы. Это означает, что система должна соответ-

ствовать типу CIP. Он предусматривает использование форсунок, сборных емкостей, отсутствие «мертвых зон» и возможность утилизации моющего средства. Параметры времени и температуры, а также расход чистящего средства и растворителя при очистке CIP оптимизированы, что обеспечивает ее высокую эффективность. Автоматическая очистка также позволяет стандартизировать и легко проверять ход процедуры. При очистке по типу CIP из объема жидкости, которая используется для последнего цикла промывки (окончательная промывка), производят отбор пробы и анализ. Это достаточно простой и быстрый метод, который легко автоматизируется.

#### Метод «Очистка вне места»

При очистке по типу COP (Clean out of Place, «Очистка вне места») систему необходимо демонтировать, а очистку компонентов проводить отдельно. Эта процедура требует большого количества времени и трудозатрат. Учитывая индивидуальный характер данной процедуры, ее нельзя стандартизировать. Однако ее преимуществами являются более низкая стоимость и возможность визуальной оценки.

При очистке по типу COP для отбора проб видимых остатков загрязнения используют контрольный тампон для протирки (рис. 1). В этом случае речь идет об отложениях на поверхности, образовании осадка в углах производственного оборудования и труднорастворимых веществах. Впоследствии можно провести водную экстракцию пробы с поверхности тампона и проанализировать полученный раствор. Если в качестве растворителя используют воду, то для последующего анализа используют определение показателя ТОС. В качестве альтернативного метода можно провести прямой анализ тампона (в случае безуглеродного тампона) с помощью анализатора общего органического углерода в комплекте с приставкой для анализа твердых образцов.

#### Используемые методы анализа

Существует несколько аналитических методов для проведения валидации очистки. Они различаются по степени чувствительности и специфичности. Наиболее распространенные методы приведены в таблице 1. Используя ВЭЖХ и ГХ можно выборочно идентифицировать



Рисунок 2: TOC-L с SSM-5000A



агенты и моющие средства. Однако в некоторых химических процессах очистки возможна ситуация, когда первоначально существующие компоненты невозможно обнаружить из-за реакций распада. Если в качестве дополнительных чистящих средств используют кислоты или щелочи, для оценки процесса очистки используют неспецифические параметры, такие как уровень pH или электропроводность. Однако таким способом невозможно идентифицировать активные ингредиенты и вспомогательные вещества.

Для быстрой оценки концентрации активных веществ, а также остатков чистящих и вспомогательных веществ после процедуры очистки, можно использовать такой суммарный параметр, как содержание общего органического углерода.

#### Анализ на содержание общего органического углерода при валидации очистки

Показатель ТОС (общий органический углерод) позволяет оценить содержание органических соединений за одно измерение, поэтому лучше всего подходит для определения загрязнения органическими компонентами. Органические соединения в образце окисляются до CO<sub>2</sub>, который определяют с помощью бездисперсионного ИК-детектора. Значение общего органического углерода (ТОС) отражает общее

органическое загрязнение, вызванное веществом-предшественником, используемыми добавками и остатками моющих средств. Таким образом, водные образцы (окончательная промывка или водный экстракт тампона), можно быстро и легко проанализировать (время анализа — примерно 4 мин). Необходимое условие — хорошая растворимость в воде всех веществ. Для нерастворимых в воде веществ рекомендуется использовать прямое сжигание безуглеродных тампонов. В таблице 2 приведены примеры степени извлечения различных водорастворимых и водонерастворимых веществ из указанных образцов.

#### Два метода, одно устройство

Для оценки процедуры очистки обычно используют оба метода отбора проб: прямой отбор проб с поверхности (метод мазков) и метод смывов (анализ последних промывных вод). Такой тандем позволяет исследовать всю технологическую установку, а также особо важные участки с максимальной точностью. Анализ промывных вод, водного экстракта пробы с поверхности тампона или непосредственно самого тампона можно провести на одном анализаторе общего органического углерода.

Современные ТОС-анализаторы, например серии ТОС-L компании Shimadzu, позволяют проводить предварительную подготовку образцов в автоматическом

Метод	Специфичность	Выявляемые компоненты	
		Активные ингредиенты	Моющие агенты
ТОС	Нет	x	x
pH	Нет		x
Электропроводность	Нет		x
УФ-Вид спектроскопия	В зависимости от длины волны		
Хроматография	Да	x	x

Таблица 1: Методы анализа

режиме (подкисление и барботирование). При большом потоке проб для экономии времени удобно использовать автодозатор. В системах используется высокоэффективный платиновый катализатор, в результате чего каталитическое окисление проходит при температуре 680 °С. При выходе результатов измерений за пределы калибровочной кривой специализированная система позволит провести разбавление образца в автоматическом режиме. Стандарты также автоматически разбавляются для получения калибровочных кривых при одинаковых интервалах концентрации.

Для прямого сжигания тампонов анализатор общего органического углерода оснащается приставкой для анализа твердых образцов SSM-5000A (рис. 2). Каталитическое окисление тампона происходит в присутствии кислорода при 900 °С. Количественная оценка выделяющегося CO<sub>2</sub> позволяет определить показатель ТОС.

#### Заключение

В фармацевтической промышленности используют различные методы очистки, например, «Очистку на месте» или «Очистку вне места». Определение ТОС лучше всего подходит для определения загрязнений, вызванных органическими соединениями. Для отбора проб можно использовать прямой отбор проб с поверхности (метод мазков) и метод смывов (анализ последних промывных вод), при этом каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Таким образом, оба метода используются при проведении валидации очистки. С помощью ТОС-анализаторов серии ТОС-L процесс очистки технологического оборудования в фармацевтической промышленности может быть быстро и легко задокументирован с использованием обоих методов отбора проб.

Дополнительная информация об этой статье:



- SCA-130-202, Определение содержания общего органического углерода (ТОС) при валидации очистки методом смывов, файл "202\_cleaning\_validationfinal\_rinse\_12.pdf"
- SCA-130-203 Определение содержания общего органического углерода (ТОС) при валидации очистки методом мазка, файл "203\_203\_cleaning\_validation\_swab\_methode\_12k.pdf"

Вещество	Растворимость в воде	Степень извлечения		
		Промывочная вода	Водная экстракция тампона	Прямое сжигание тампона
Транексамовая кислота	Растворим	105,0 %	107,0 %	101,0 %
Безводный кофеин	Растворим	108,0 %	109,0 %	100,0 %
Изопропилапипирин	Нерастворим	109,0 %	92,2 %	105,0 %
Нифедипин	Нерастворим	107,0 %	89,9 %	106,0 %
Гентаминовая мазь	Нерастворим	4,4 %	1,7 %	100,0 %
Мазь Риндерон	Нерастворим	15,2 %	7,5 %	104,0 %

Таблица 2: Степень извлечения для различных типов веществ и образцов

**Журнал Shimadzu News — приложение**

Оборудование, применение и последние известия от Shimadzu: узнайте прямо сейчас!