



## **Palltronic проверка на целостность**

### **Руководство FDA по асептическим процессам 1987**

- **“После проведения валидации процесса фильтрации... Необходимо чтобы сменные фильтроэлементы были полностью идентичны.**
- **Один из путей, это достигнуть соответствия с результатами проверки фильтров на целостность”**



## Руководство FDA по производству ЛС в асептических условиях 2004

- Проверка на целостность может быть проведена до начала процесса фильтрации
- Фильтр должен быть проверен на целостность после использования
- Метод «прямого потока» или «точка пузырька» это два официальных теста на целостность



**Тест на целостность после стерилизации и до использования обсуждался, но не был принят обязательным**

## Руководство FDA по производству ЛС в асептических условиях 2004

- PDA Technical Report #26 принят к руководству FDA
- Валидация **ДОЛЖНА** быть проведена для всех новых продуктов
- Тест на целостность подтверждает
  - Что все процедуры соблюдены



**Окончательное решение принимает пользователь фильтра.**

**PALL может оказывать поддержку, но ответственность за решение лежит на пользователе**

# EC GMP Guide

- “Проверка на целостность должна быть проведена до использования фильтра и немедленно после использования соответствующим методом”
- “Целостность газовых или вентилирующих фильтров проводится после их использования”
- ... Проверка целостности других фильтров проводится через определенные интервалы

© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

## Составляющие теста проверки на целостность

Для успешного проведения теста на целостность необходимо знать:

- Параметры теста
- Установка фильтров
- Основы теста на целостность и критические параметры
- Тестовая система
- Оборудование для теста
- Инструкция по проведению теста
- Решение возникших проблем



© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

## Фильтры, которые можно проверять на целостность

- Фильтры для стерильной фильтрации газов
- Фильтры для стерильной фильтрации жидкостей
- Фильтры для удаления вирусов
- Некоторые типы предфильтров

Проверку на целостность проводят только на мембранных фильтрах

## Фильтры, которые можно проверять на целостность

Проверка на целостность	Гидрофильная мембрана	Гидрофобная мембрана
Прямой поток	Да	Да
Точка пузырька	Да	Да
Проникновение		
Воды (WIT)	Нет	Да

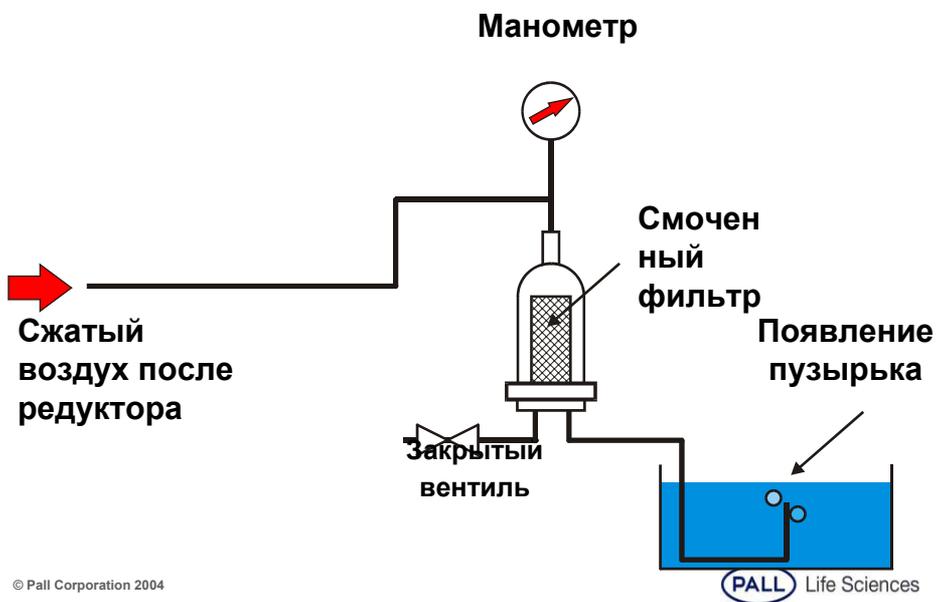


Life Sciences

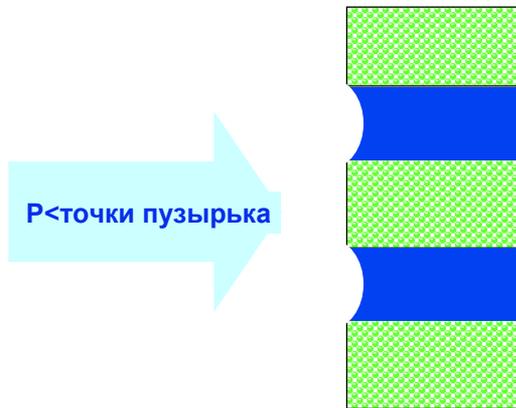
# Проверка на точку пузырька

Filtration. Separation. Solution.

## Проверка на точку пузырька



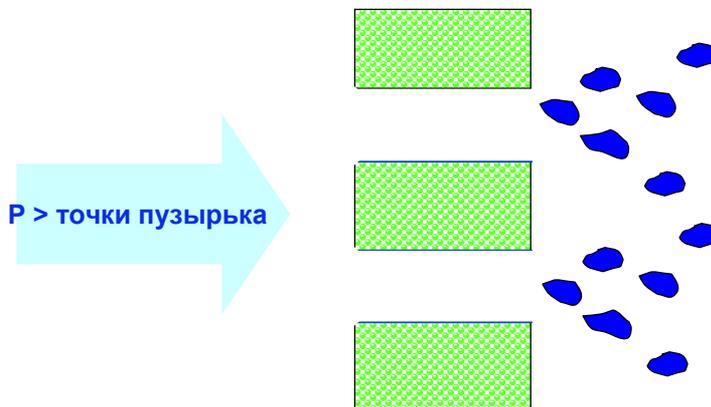
# Проверка на точку пузырька



© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

# Проверка на точку пузырька



© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

## Факторы влияющие на точку пузырька

- Поверхностное натяжение
- Смачиваемость
  - Смачивающая жидкость
  - Фильтрационный материал
- **Размер пор**

## Ограничения проверки на точку пузырька

- Определение: “Что такое непрерывная цепочка пузырьков?”
- Необходимая точность достигается только на маленьких поверхностях фильтрации, т.е. Дисковые фильтры или небольшие капсульные фильтроэлементы
- Плохо подходит для больших фильтров
  - Менее выражена точка пузырька
  - Диффузия газа снижает точность
  - Не зависит от площади фильтра
- Определяет только размер поры, но не говорит о толщине мембраны и эффективности удаления бактерии
- Для фильтров рейтингом 0.1  $\mu\text{m}$  и менее, давление может быть слишком высоким

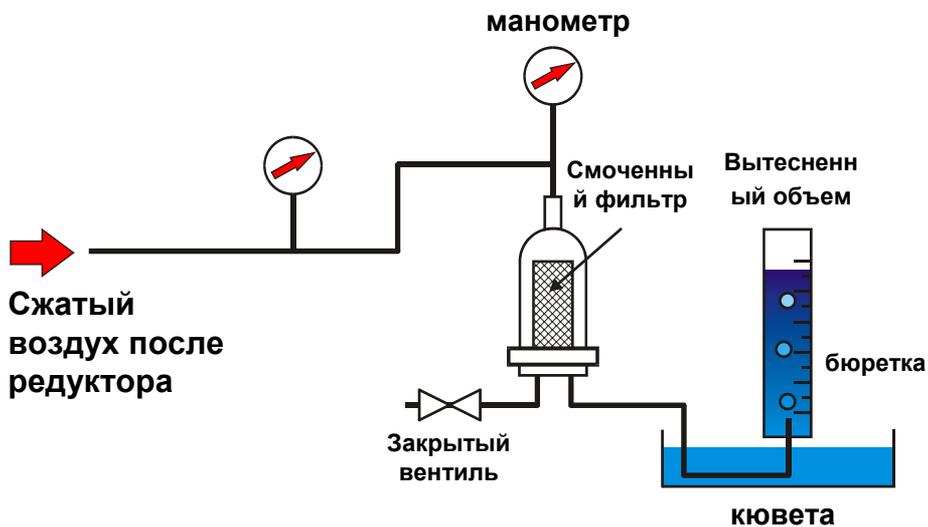


Life Sciences

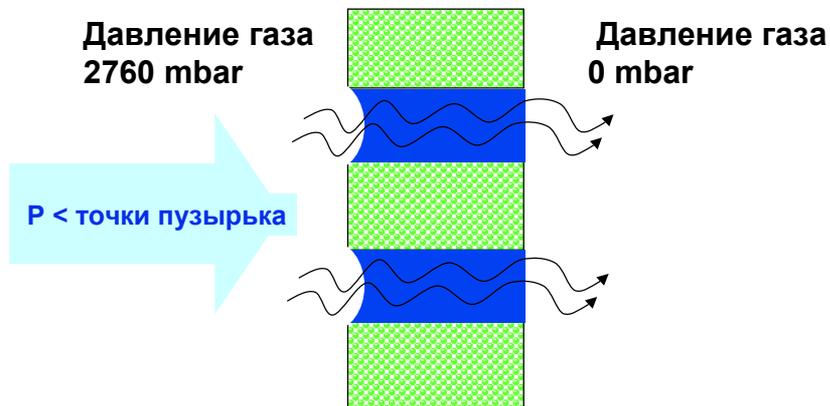
# Метод прямого потока (Forward Flow Test)

Filtration. Separation. Solution.

## Метод прямого потока



# Диффузия газа через смоченную поверхность



Возникновение диффузионного потока газа из-за разницы в давлении

© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

# Корреляция между методом прямого потока и удаление бактерий

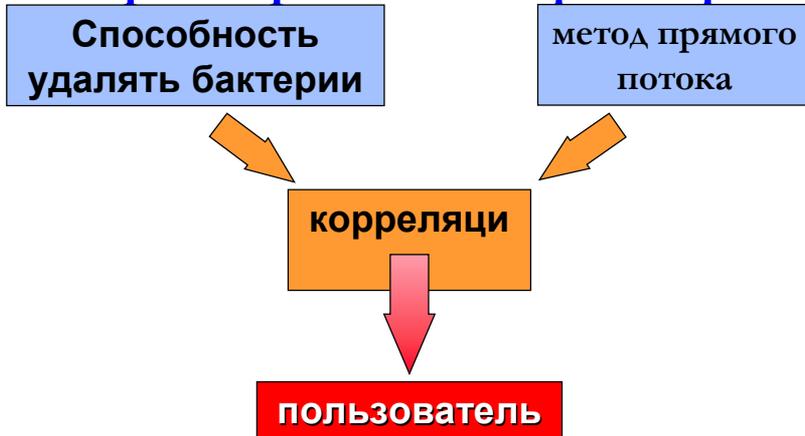


© Pall Corporation 2004

■ Стерильный фильтр ■ Не стерильный фильтр

**PALL** Life Sciences

## Корреляция между методом прямого потока и характеристикой фильтра



## Факторы влияющие на метод прямого потока

- Площадь смачиваемой мембраны
- Смачивающая жидкость
- Материал фильтра
- Газ
- Температура
- Тестовое давление
- **Толщина мембраны**

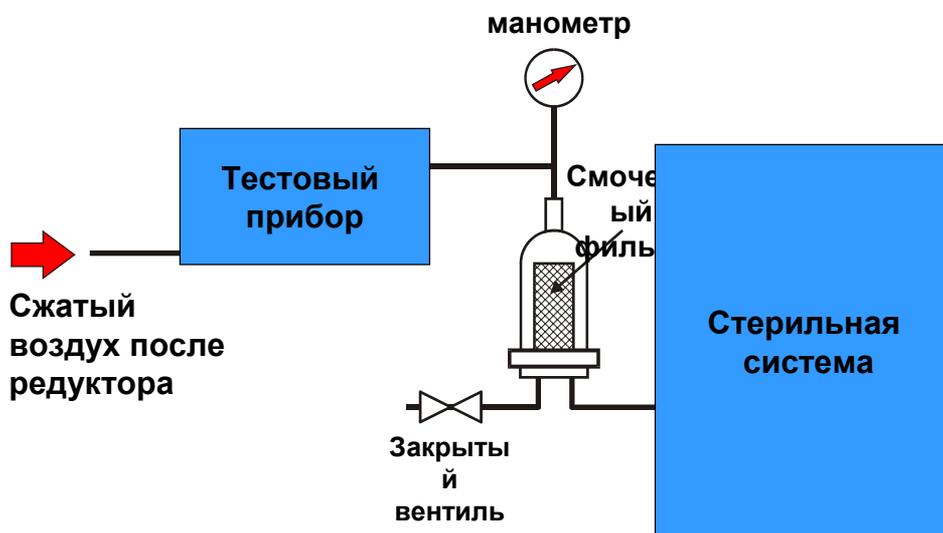
## Ограничения метода прямого потока

- Идеален для катриджей и капсул
- Подходит для фильтров 0.1  $\mu\text{m}$  и тоньше
- Коррелирует с тестом нагрузкой бактериями
- Поток пропорционален поверхности
- Не подходит для дисков и очень маленьких капсул. Диффузионный поток слишком мал для измерения

© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

## Проверка методом прямого потока

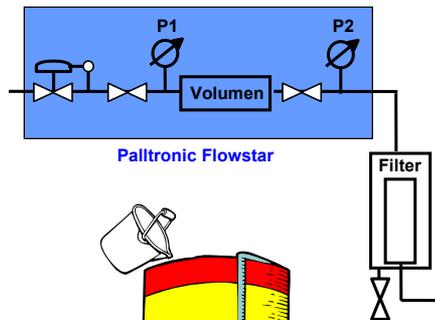


© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

# Принцип измерения прямого потока

- Поток измеряется со стороны выхода из фильтра
- При постоянном давлении
- Flow of air or water is measured by the amount of gas required to maintain a constant test pressure on the filter



© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences



Life Sciences

## Тестирование гидрофобных фильтров методом проникновения воды

## Тестирование вентилирующих фильтров методом прямого потока и точкой пузырька

- Требуется полностью смочить поры
- Используется растворитель с низким поверхностным натяжением (водно-спиртовые смеси)
- Необходимо удалить растворитель после теста
- Опасность воспламенения

## Проверка на целостность воздушных фильтров

Руководство FDA по системам высокоочищенной воды в фармацевтической промышленности 1996

**“Вентилирующий фильтр на танке для хранения воды вызывает наибольшие дискуссии”**

**“Ожидается, что должна быть специальная программа проверки фильтра на целостность, чтоб быть уверенным в том, что фильтр не поврежден”**

**“Вентилирующий фильтр должен проверяться на целостность в точке применения”**

## Проверка на целостность воздушных фильтров Руководство FDA по системам высокоочищенной воды в фармацевтической промышленности 1996

**“Гидрофобный вентилирующий фильтр на танке со стерильной инъекционной водой должен регулярно проверяться на целостность в точке использования”**

**“Необходимые тесты разработаны”**

## Информация FDA 1998

### 483 выдержки из инспекционного отчета СВЕР

**“Для некоторых емкостей хранения воды для инъекций не были проведены тесты на целостность фильтров до после использования.”**

**“Не было проведено исследований двух фильтров не прошедших тест на целостность на емкостях хранения воды для инъекций”**

# Проверка вент.фильтров

## FDA Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals 1993

**“Если стерилизующий фильтр успешно прошел тестирование на целостность после нескольких использований или партий, можно быть уверенным, что предыдущие партии также стерильны”**

**“Однако, если он протестирован после нескольких серий и не прошел тест – это может означать, что и другие серии нестерильны”**

# Уведомление FDA

## цитаты из инспекционного отчета СВЕР

**“Нет установленной процедуры для смены вент. Фильтра в сушках и для проведения теста на целостность”**

**“Нет уверенности, что фильтр был проверен на целостность с тех пор, как он был установлен на автоклав”**

# Фармацевтическая инспекция

## Схема кооперации

### Рекомендации по валидации асептических процессов, Сентябрь 2001

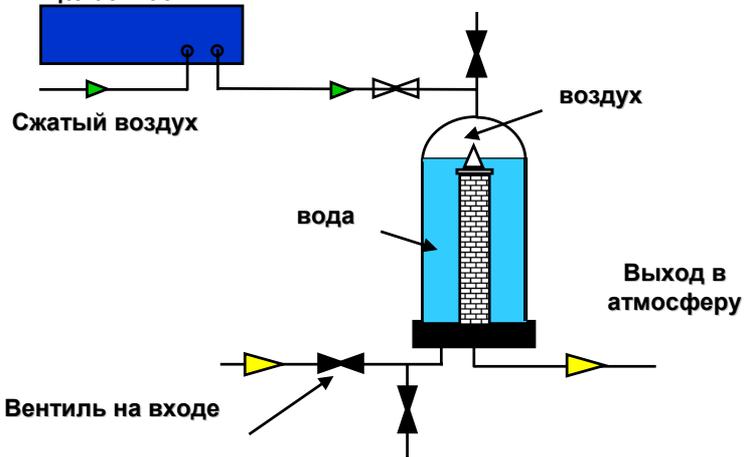
**“Это важно чтобы целостность критичных газовых и вент. Фильтров была установлена сразу после использования...”**

# Европейское руководство по GMP

**“Целостность критичных газовых и вент. Фильтров должна быть установлена после использования”**

# Система для проведения теста проникновения воды

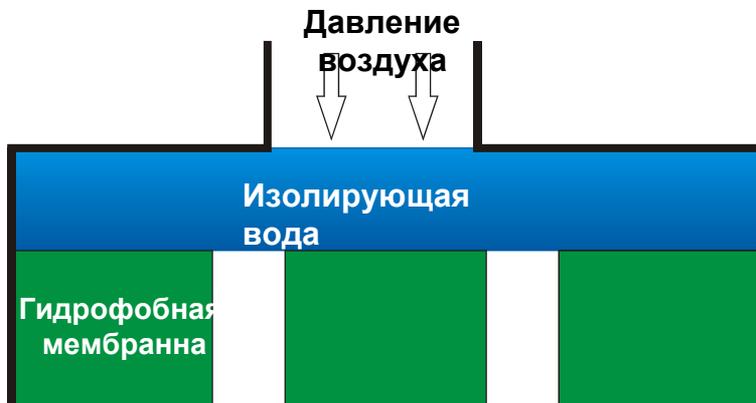
прибор для проверки на  
целостность



© Pall Corporation 2004

PALL Life Sciences

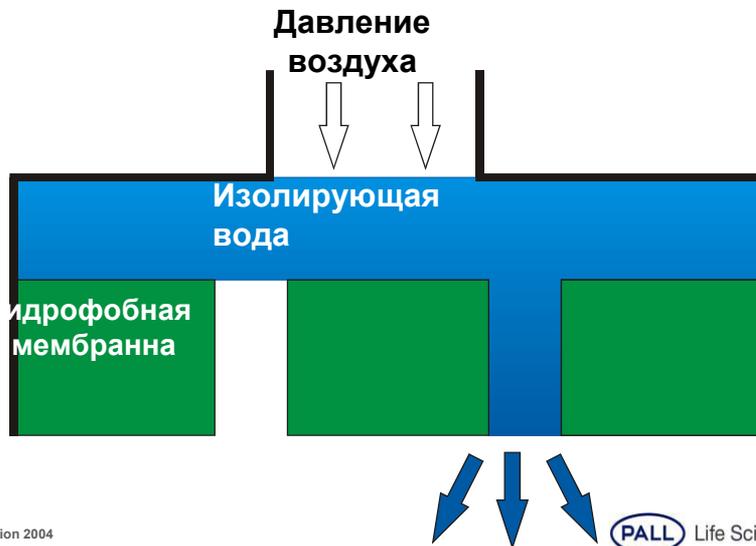
# Тест проникновения воды Целый фильтр



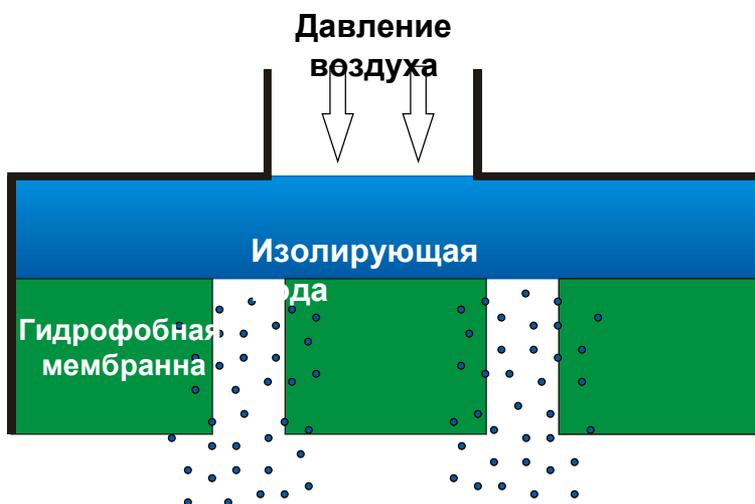
© Pall Corporation 2004

PALL Life Sciences

# Тест проникновения воды Поврежденный фильтр

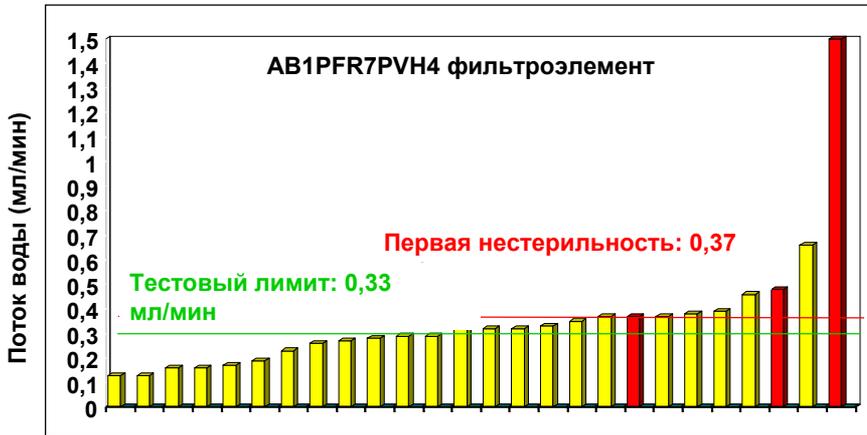


# Механизм переноса воды



# Emflon PFR

Корреляция между тестом прямого потока и тестом нагрузкой бактериями *V. diminuta*



© Pall Corporation 2004



Стерильный фильтр



Нестерильный фильтр



Life Sciences

## Корреляция между методом прямого потока и характеристикой фильтра

Способность удалять бактерии

метод прямого потока

корреляция

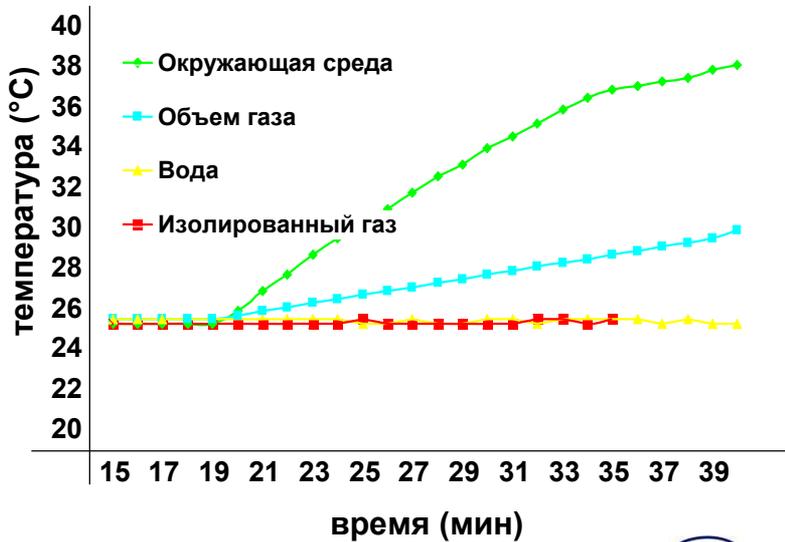
пользователь

© Pall Corporation 2004



Life Sciences

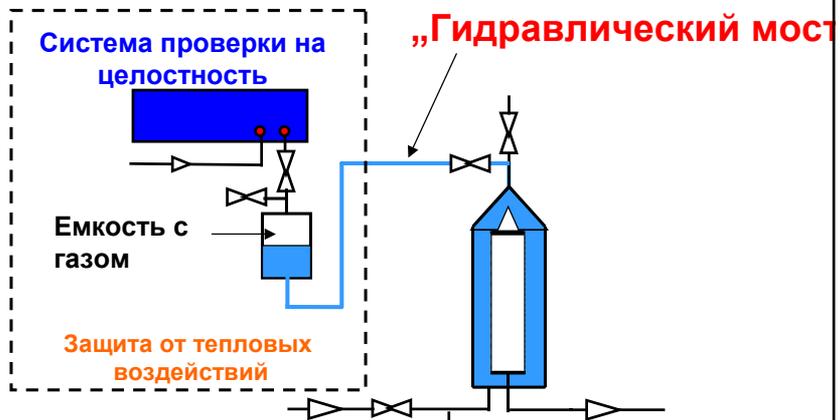
# Влияние температуры



© Pall Corporation 2004

PALL Life Sciences

# Устранения влияния температуры

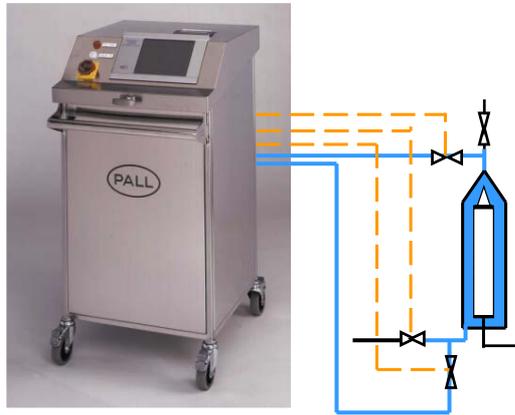


© Pall Corporation 2004

PALL Life Sciences

# Мобильная тестовая система Palltronic AquaWIT

- Встроенная емкость для воды
- Проводит тест на проникновение воды (WIT)
- Опоражняет фильтродержатель
- Высушивает фильтр



© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

# Мобильная тестовая система Palltronic AquaWIT



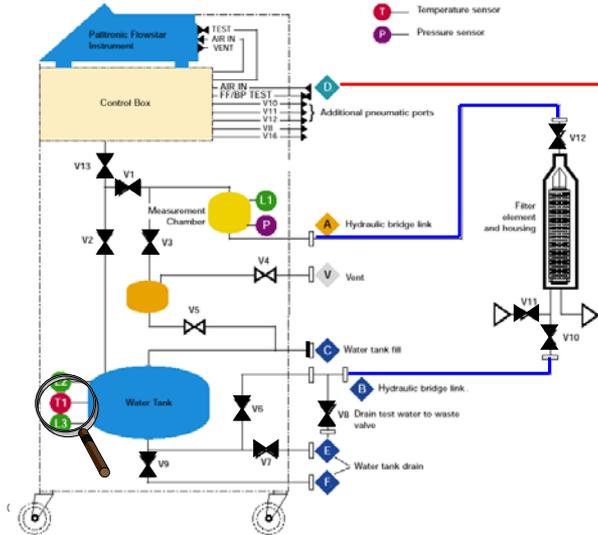
© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

# Palltronic AquaWIT

## 1-я фаза теста: заполнение фильтродержателя

- L1 Level sensor
- T1 Temperature sensor
- P1 Pressure sensor



Начало теста

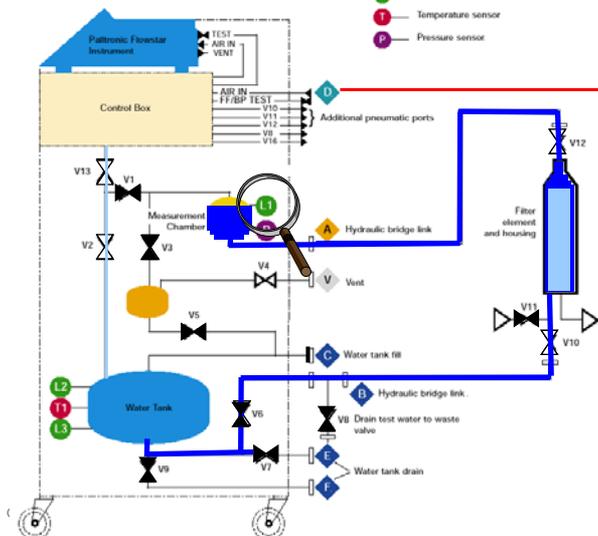
Температура воды  
выше 18°C?

Life Sciences

# Palltronic AquaWIT

## 1-я фаза теста: заполнение фильтродержателя

- L1 Level sensor
- T1 Temperature sensor
- P1 Pressure sensor

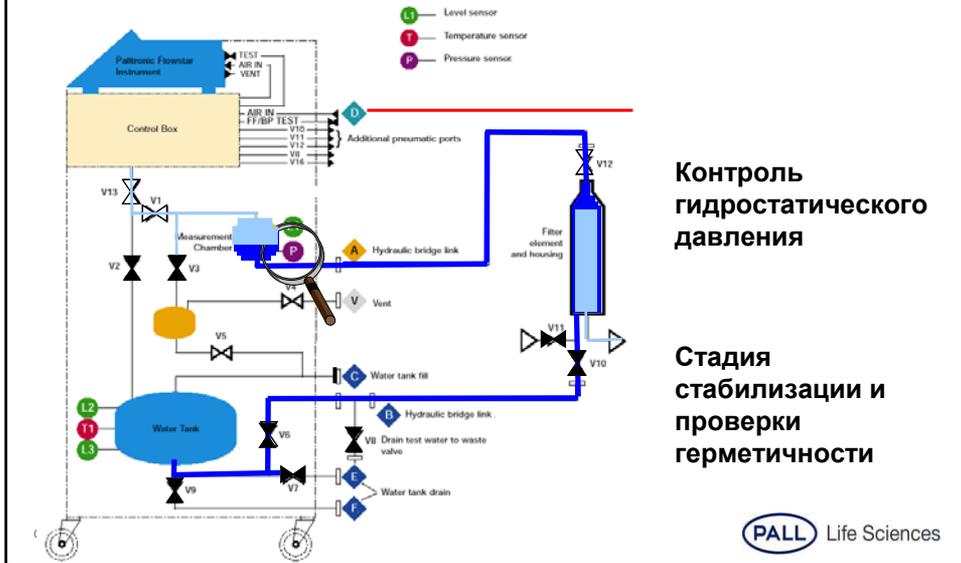


Заполнение  
фильтродержателя

Life Sciences

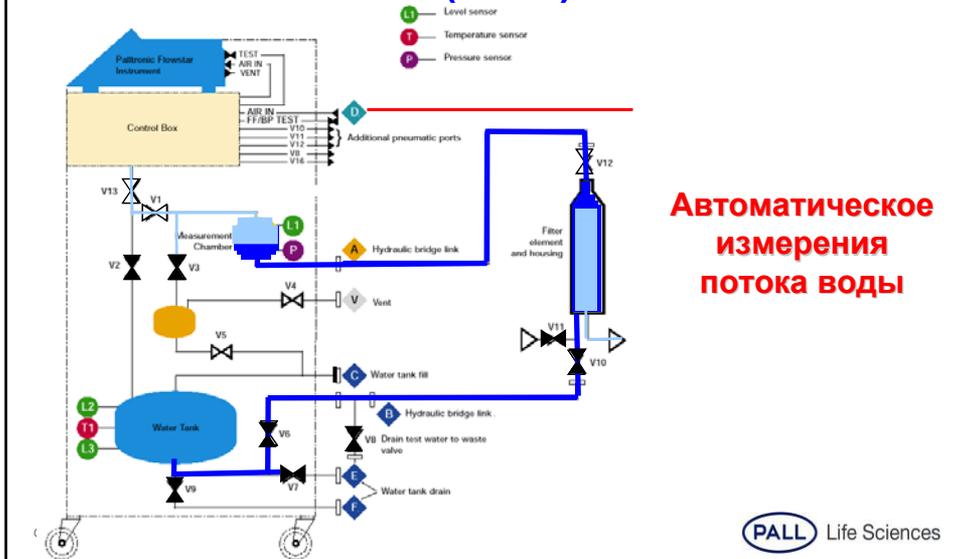
# Palltronic AquaWIT

## 2-я фаза теста: стабилизация



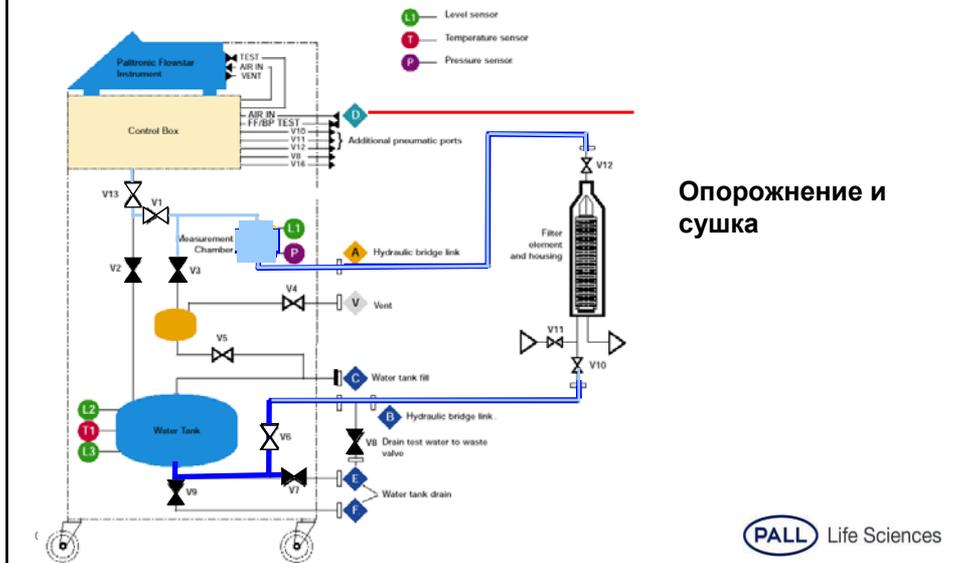
# Palltronic AquaWIT

## 2-я фаза теста: тест проникновения воды (WIT)



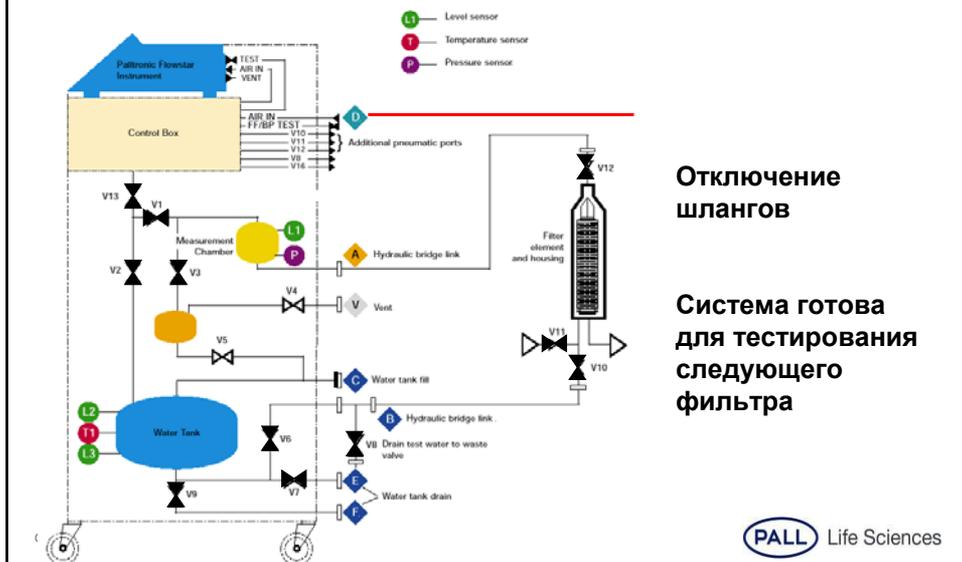
# Palltronic AquaWIT AW02

## 3-я фаза теста: дренаж системы



# Palltronic AquaWIT AW02

## Окончание проверки



# Применение теста WIT

Ф-ры тестируются после каждого использования



© Pall Corporation 2004

- **Фильтрация газа на линии первичной упаковки**
  - Опорожнение лиофильных сушек
  - Асептический розлив при атмосферном давлением
- **Защита перодукта в течении производства**
  - Стерильные емкости при производстве и розливе
  - Стерильные емкости для транспортировки
  - Автоклавы для стерилизации инструментов и оборудования для стерильного розлива

 Life Sciences

# Применение теста WIT

Фильтры должны проверяться периодически



© Pall Corporation 2004

- **Вентилирующие фильтры на емкостях с инъекционной водой**
- **Вентилирующие фильтры на емкостях с низкой биологической загрязненностью**
- **Вентилирующие фильтры на автоклавах**
- **Стерилизующие воздушные фильтры на ферментерах**
- **Фильтры стоящие на инструментальном воздухе**

 Life Sciences

# Palltronic AquaWIT

автоматизированная система проверки



Отключаемый  
переносной  
Palltronic Flowstar FFSXC



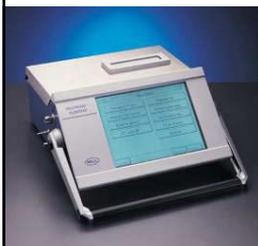
© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

# Palltronic AquaWIT AWXC

управляющие устройство

■ **Измерительный прибор/  
управляющие устройство Flowstar  
FFSXC**



- Экран чувствительный к нажатию
- Возможность электронной подписи по стандарту 21CFR11
- Электронный аудит
- Возможность сохранения 10000 результатов тестов
- Возможность сохранения 500 тестовых программ
- До 50 пользователей
- Перенос результатов тестов и тестовых программ на ПК

© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

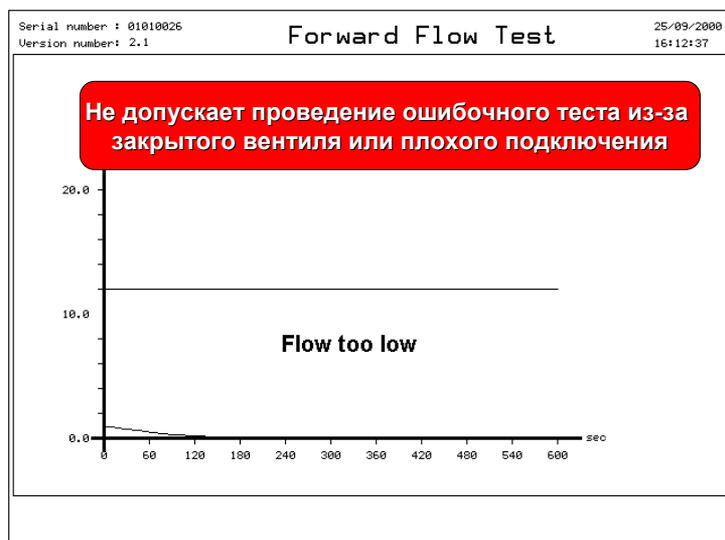
# Прямое измерение потока

- Может автоматически снижать время тестирования
- Более точные результаты теста
- Отражение результатов в реальном времени
- Определение
  - Нестабильного потока
  - Низкий поток из-за закрытого вентиля
- Облегченная валидация

© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

## “ПОТОК СЛИШКОМ НИЗКИЙ”



© Pall Corporation 2004

 Life Sciences

# Подключение электронных

## КОМПОНЕНТОВ



© Pall Corporation 2004

**PALL** Life Sciences

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

### Self Test

03/Mar/2003  
10:54:00

Last calibrated	03/Mar/2003
Last backup	03/Mar/2003
Eprom	Pass
Int. communication	Pass (2.3) / 2MB
Inlet pressure	7247 mbar
Press. transducer	Pass
Valves	Pass
Pressure regulator	Pass
Internal leak test	Pass
Compact Flash	00.99d

373 seconds remaining

Cancel

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

**Main menu**

03/Mar/2003  
10:54:00

Forward Flow	Test Programmes
Water intrusion	Test Results
Bubble point	Air clean
FF and BP	Flow Check
	System

Line Feed            Contrast -      Contrast +

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

**Forward Flow Test**

03/Mar/2003  
12:10:24

Test Programme	<input type="text" value="AB1NF7PH4"/>	Select: Test Programme
Operator	<input type="text"/>	↑      ↑↑
Production area	<input type="text" value="MANUFACTURING"/>	AB1NF7PH4
Filter line	<input type="text" value="STERILE"/>	FF TEST PROGRAM
Product name	<input type="text"/>	
Product batch no.	<input type="text"/>	
Filter part no.	<input type="text" value="AB1NF7PH4"/>	
Filt. serial no.	<input type="text"/>	
Housing	<input type="text" value="ALT1G23ABH4"/>	
Wetting liquid	<input type="text" value="WATER"/>	
Test gas	<input type="text" value="AIR"/>	
Test pressure	<input type="text" value="2750 mbar"/>	
Test time	<input type="text" value="Auto"/>	
Max. flow	<input type="text" value="12.0 ml/min"/>	↓      ↓↓
		OK

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

## FF-Data Input

03/Mar/2003  
12:12:45

Test Programme	AB1NF7PH4	Wetting liquid	WATER	
Operator	JOHN SMITH	Test gas	AIR	
Production area	MANUFACTURING	Test pressure	2750	mbar
Filter line	STERILE	Test time	Auto	sec <input type="button" value="Auto Off"/>
Product name	STERILE LIQUID	Max. flow	12.0	ml/min
Product batch no.	123			
Filter part no.	AB1NF7PH4			
Filt. serial no.	IC493011			<input type="text" value="1"/>
Housing	ALT1G23ABH4			

1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	ESC	OK		
Q	W	E	R	T	Y	U	I	O	P	-	+	/	
A	S	D	F	G	H	J	K	L		.	,	:	
Z	X	C	V	B	N	M				←	→	Del Line	Del

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

## Forward Flow Test

03/Mar/2003  
15:14:19

Test Programme	AB1NF7PH4	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>FF-Test Phase</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Phase</th> <th>Parameter</th> <th>Value</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P</td> <td>Pressure</td> <td>2750 mbar</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>t</td> <td>Time</td> <td>82 sec</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>Flow Rate</td> <td>4.82 ml/min</td> <td>200%</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Phase	Parameter	Value	Percentage	P	Pressure	2750 mbar	100%	t	Time	82 sec	100%	Q	Flow Rate	4.82 ml/min	200%
Phase	Parameter		Value	Percentage														
P	Pressure		2750 mbar	100%														
t	Time		82 sec	100%														
Q	Flow Rate		4.82 ml/min	200%														
Operator	JOHN SMITH																	
Production area	MANUFACTURING																	
Filter line	STERILE																	
Product name	STERILE LIQUID																	
Product batch no.	123																	
Filter part no.	AB1NF7PH4																	
Filt. serial no.	ID5670798																	
Housing	ALT1G23ABH4																	
Wetting liquid	WATER																	
Test gas	AIR																	
Test pressure	2750 mbar																	
Test time	Auto																	
Max. flow	12.0 ml/min																	

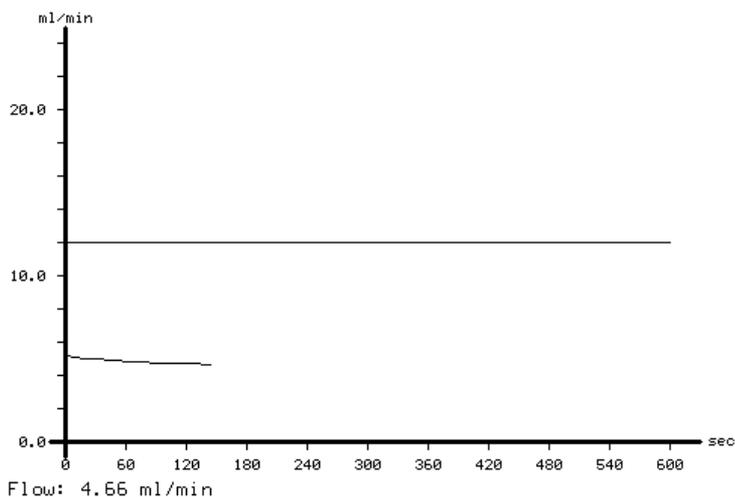
Graph

Cancel

Serial number : 08025126  
Version number: 3.1

## Forward Flow Test

03/Mar/2003  
15:15:39



Diagram

Cancel

## Раллроник системы проверки на целостность

### Прямой поток измеряют

**Palltronic AquaWIT  
AWXC**



**Palltronic Flowstar  
FFSXC**

