

# **МЕДИЦИНСКИЙ БИЗНЕС**

## **Часть II**

**Подготовка воздуха  
для производств,  
организованных по GMP**



**Подготовка воды для  
фармацевтических целей**



**Фильтрационные технологии  
в фармацевтическом  
производстве**

## СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Если раствор способен выдержать тепловую обработку, то для снижения вероятности выживания микроорганизмов до 1 (или менее) на 1 миллион стерилизованных единиц продукции (уровень гарантии стерильности  $SAL \leq 10^{-6}$ ) он должен стерилизоваться в автоклаве. Зачастую для этого используется режим стерилизации - температура 121°C, стерилизационная выдержка 15 минут. Приемлемы другие критерии, если в ходе валидации будет доказано, что достигается уровень  $SAL \leq 10^{-6}$ .

Международная организация по стандартизации (ISO) выделяет пять типов стерилизаторов, используемых для промышленной влажной тепловой стерилизации. Выбор типа стерилизатора и режима стерилизации зависит от вида подлежащих

счет простого понижения давления, охлаждения рубашки, выпуска воздуха или разбрызгивания воды. Во избежание разрушения стеклянных контейнеров при водяном охлаждении первоначально выпускаемая вода должна быть либо теплой, либо вводиться в виде аэрозоли под высоким давлением, чтобы не создавать в стекле термического напряжения.

### Стерилизаторы с циркуляцией воды

Циркуляционные стерилизаторы предназначены для стерилизации жидкостей в укупоренных контейнерах, бутылках из стекла. Для стерилизации медицинских изделий в стерилизационной упаковке не используются.

матовыми, что делает невозможным их визуальный контроль. Средой, переносящей тепло, в этом случае служит паровоздушная смесь. Крайне важно поддержание гомогенности паровоздушной смеси. Лучшее всего это осуществляется за счет использования многоскоростных вентиляторов. Температура и давление могут независимо контролироваться во время циркуляции паровоздушной смеси через теплообменник в ходе нагревания или охлаждения.

Мешки из ПВХ вновь станут прозрачными, поскольку сушка сухим горячим воздухом, циркулирующим через загрузку, весьма эффективна. Вентиляторный стерилизатор также является лучшим выбором для стерилизации блистерных упаковок.

## СТЕРИЛИЗАТОРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

стерилизации изделий. Так при стерилизации стеклянных контейнеров, пластиковых контейнеров, блистерных упаковок, пористых изделий, оборудования, резиновых пробок и пр. требуется учитывать их особенности.

Наиболее важными из них являются требования к сухости изделия, влияние воздушных карманов на проникновение пара, влияние перепадов давления на деформацию изделия, влияние температуры и температурного градиента на изделие.

В промышленной стерилизации наиболее широко применяются три типа стерилизаторов.

### Стерилизаторы с насыщенным паром

Используются для стерилизации пористых медицинских изделий, изделий из металла, стекла, резины, некоторых пластмасс в конечной упаковке. Для стерилизации жидкостей использовать не рекомендуется.

В этом случае средой, переносящей тепло, является насыщенный пар.

Оставшийся в камере воздух образует воздушные мешки, мешающие пару нагревать изделия, и по этой причине должны удаляться. Это можно осуществить путем пропускания **потока пара** через камеру стерилизатора, пока воздух не будет замещен им, или, что еще лучше, выполнить серию **вакуумных откачек**, перемежающихся впусками пара. Для получения равномерного распределения пара в загрузке важно, чтобы парораспределители располагались по периферии вентиляционных портов.

**Фаза экспозиции** поддерживается в условиях насыщенного пара при заданной температуре. При необходимости, в ходе выполнения фазы охлаждения, может создаваться противодавление с помощью стерильного сжатого воздуха.

**Охлаждение** может осуществляться за

В этом случае переносящей тепло средой является вода, нагретая до температуры стерилизации.

Вода, предпочтительно *деионизированная* или *вода для инъекций*, вводится в камеру до уровня чуть ниже размещения продукта. Запускается циркуляционный насос, и вода рециркулирует через загрузку нагревая ее до необходимой температуры. Подогрев воды осуществляется паром через теплообменник. Может использоваться обычный бойлерный пар, поскольку он не входит в контакт с продуктом. В ходе фаз нагрева и стерилизации вода равномерно распределяется по загрузке. По окончании фазы стерилизации на теплообменник подается охлажденная вода, охлаждающая циркулирующую воду и, следовательно, продукт. Во время фаз нагрева, экспозиции и охлаждения поддерживается избыточное давление воздуха.

Паровоздушная смесь также может вводиться в камеру или в водяной поток непосредственно через распределители.

Основными преимуществами являются сужение температурного распределения, эффективный перенос тепла и гарантированная стерильность охлаждающей среды, так как она стерилизуется во время фазы экспозиции. Отсутствует риск разрушения стеклянных контейнеров, поскольку температура охлаждающей воды понижается постепенно и контролируется.

В конце процесса контейнеры будут влажными. Однако, если цикл завершить при температуре 60°C-80°C, остаточная влага быстро испарится.

### Вентиляторные стерилизаторы

Предназначены для стерилизации жидкостей в мешках из поливинилхлорида (PVC) или других материалов, для которых недопустимо увлажнение процессе стерилизации.

Если используются другие стерилизаторы, то мешки после стерилизации будут

### СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ

Если оборудование было выбрано правильно, то столь же важно правильно выбрать программное обеспечение и контроллер для оптимизации технологии производства в целом и процесса стерилизации в частности. При выборе необходимо учитывать следующие важные факторы:

- достаточно ли стандартных, жестко запрограммированных режимов?
- какие параметры должны подвергаться изменениям на месте эксплуатации?
- имеется ли необходимость в создании новых программ на месте эксплуатации?
- какая система документирования процесса стерилизации является наиболее оптимальной?
- нужны ли автоматические процедуры калибровки контрольно-измерительных систем?
- имеется ли необходимость в независимой системе мониторинга?
- должны ли несколько автоклавов управляться одним блоком управления?

После того, как будет получен ответ на эти и другие вопросы, можно делать выбор оптимальной системы управления, поддерживающей стерилизатор. Разумно подобранная системная комбинация удовлетворит все нужды производства в стерилизации, удовлетворит всем требованиям нормативных документов внутренних и внешних инспектирующих органов, а также обеспечит возможность разработки в будущем режимов стерилизации в соответствии с новыми потребностями.

Данная публикация подготовлена Московским представительством шведской фирмы "ЛУКИ" - эксклюзивным представителем концерна "ТЕТИНГЕ" в России и странах СНГ. Использовались оригинальные материалы концерна "ТЕТИНГЕ". Телефон представительства фирмы "ЛУКИ" в Москве: (095) 124-83-37

## Фильтрация воздуха в лечебных учреждениях и предприятиях по производству лекарственных средств

О. В. Проволович, к. т. н., зав. лабораторией СантехНИИпроект

Как известно, в лечебных учреждениях и фармацевтических производствах должны соблюдаться определенные требования к чистоте помещений в отношении микроорганизмов (вирусов, бактерий), так называемых колониеобразующих единиц (КОЕ). Требуемая чистота достигается выполнением комплекса мероприятий, одним из которых является стерилизация подаваемого воздуха. Стерилизация в данном случае достигается удалением из воздуха с помощью фильтров микроорганизмов и других аэрозольных загрязнений.

Требования к чистоте воздуха регламентируются различными нормативными документами. Если для фармацевтических предприятий отечественные нормативные документы хоть как-то близки к общемировым требованиям, то для лечебных учреждений применяются устаревшие нормы.

В настоящее время в министерстве здравоохранения России на рассмотрении находится проект норм на чистоту воздуха в больницах, который разработан АСИНКОМ (Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений) на основе нормативных документов европейских стран. Этот документ учитывает современные требования к технике и организации чистых помещений.

Выполнение требований к чистоте воздуха имеет очень важное значение, так как в фармацевтике этим определяется качество производимых лекарств, а в медицине это связано с исключением распространения внутригоспитальной инфекции, уменьшением послеоперационных осложнений, ускорением сроков выздоровления тяжелобольных.

Для очистки воздуха в помещениях с высокими требованиями применяется многоступенчатая очистка, как правило, 3-х ступенчатая. В качестве последней (финишной) ступени используются высокоэффективные фильтры, задачей которых является стерилизация воздуха. Перед финишной ступенью устанавливаются фильтры предварительной очистки воздуха, на которые возлагается функция защиты более дорогостоящей финишной ступени от грубодисперсных загрязнений, а также сглаживание всплесков загрязненности, вызванных какими-либо причинами.

Таблица 1

Группа фильтров	Класс фильтра
Фильтры грубой очистки	G1
	G2
	G3
	G4
Фильтры тонкой очистки	F5
	F6
	F7
	F8
	F9
Фильтры высокой эффективности	H10
	H11
	H12
	H13
	H14
Фильтры сверхвысокой эффективности	U15
	U16
	U17

Воздушные фильтры для очистки приточного воздуха подразделяются на классы в зависимости от эффективности очистки воздуха. С 01.01.2000 г. в России вступил в силу ГОСТ Р 51251-99 "Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка." Этот стандарт гармонизирован с Европейскими стандартами EN 779 и EN 1822. Согласно этого стандарта, все воздушные фильтры делятся на 4 группы (табл.1), в свою очередь первые две группы относятся к фильтрам общего назначения (табл.2), а две последующие - к фильтрам, обеспечивающим специальные требования к

чистоте воздуха (табл.3). Разделение всех фильтров на фильтры общего назначения и фильтры, обеспечивающие специальные требования, связано с различными методами оценки (контроля) их эффективности.

Первая группа испытывается на синтетической или атмосферной пыли, а вторая - на мелкодисперсных аэрозолях наиболее проникающего размера, который, как правило, находится в диапазоне от 0,1 до 0,3 мкм.

На протяжении более чем 20 лет в лаборатории очистки воздуха им. А. И. Пирумова института СантехНИИпроект проводились испытания различных зарубежных фильтров ведущих производителей по методике, принятой в России, которая была разработана в середине 70-х годов (Руководство по испытанию и оценке воздушных фильтров для систем приточной вентиляции и кондиционирования воздуха. М. Стройиздат, 1979 г.). Эта методика относится к испытаниям фильтров общего назначения. Многолетние исследования указанной лаборатории позволили установить корреляцию между методами оценки фильтров по методике ASHRAE, принятой в Европе и Америке, с методикой СантехНИИпроекта. Эта корреляция приведена в Таблице 2 (третья колонка - определение эффективности по кварцевой пыли) и вошла в ГОСТ Р 51251-99.

В качестве фильтров финишной очистки воздуха в медицине и фармацевтике, как правило, применяются фильтры классов от H12 до H14. Перед этими фильтрами, как указывалось ранее, устанавливается 2-х ступенчатая предварительная очистка. В качестве I ступени применяются фильтры классов от G3 до F5, а в качестве второй - от F7 до F8. Для менее ответственных участков применяется 2-х ступенчатая схема очистки воздуха, в которой I ступень включает установку фильтров класса G4 или F5, а вторая - F8.

Для большинства предприятий такие схемы очистки воздуха являются технически и экономически оптимальными.

По конструкции воздушные фильтры могут быть разделены на **рулонные и ячеиковые**. В рулонных фильтрах фильтрующий материал в виде рулона, размещенный на катушке, как правило вверху, перематывается вниз по мере его загрязнения на другую катушку. Фильтрующее полотно в этом случае всегда расположено перпендикулярно потоку. Такие фильтры снабжаются фильтрующими материалами класса G2 или G3 и служат для предварительной (грубой) очистки воздуха. Необходимо отметить, что в последние годы эти фильтры находят все меньшее применение.

Вторая группа - ячеиковые фильтры. Эти фильтры представляют собой ячейки различных типоразмеров, снаряженные фильтрующими материалами. С помощью этих ячеек заполняются любые сечения в фильтрующих секциях кондиционеров или приточных установках.

Конструктивно все ячеиковые фильтры могут быть разделены на **три группы: плоские (панельные), карманные и складчатые**.

Плоские (панельные) фильтры в свою очередь делятся на две группы, в первой из которых фильтрующий слой толщиной от 20 до 100 мм размещается в рамке перпендикулярно воздушному потоку (рис.1), а во второй фильтрующий слой - в рамке толщиной 50-100 мм размещен волнообразно (гофрированные фильтры) (рис.2) для увеличения фильтрующей поверхности, что сопровождается рядом преимуществ: уменьшение начального сопротивления и увеличение срока службы фильтров.

Плоские фильтры производятся классов G2 и G3, а гофрированные - классов G3 и G4, реже F5.

Карманные фильтры представляют собой рамку из оцинкованного П-образного профиля, в ко-



Рис.1. Плоские фильтры

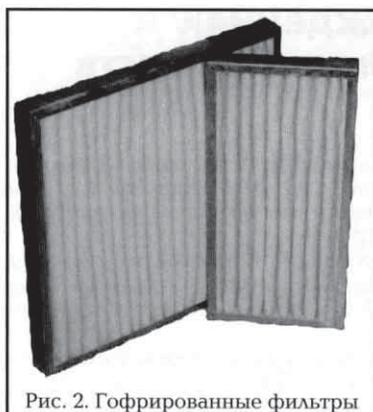


Рис. 2. Гофрированные фильтры

тором закреплен фильтрующий материал в виде карманов, раздуваемых потоком воздуха. Эти фильтры имеют существенно большую фильтрующую поверхность в сравнении с панельными, что сказывается на увеличении срока их эксплуатации. На рис.3. показаны карманные фильтры, которые выпускаются от класса G3 до F9.

Последняя группа - складчатые фильтры, в которых фильтрующий материал размещается в виде складок. Между складками

прокладываются сепараторы, обеспечивающие проход воздуха и не позволяющие соприкоснуться соседним складкам. Такая конструкция фильтров позволяет существенно развить фильтрующую поверхность и эти фильтры изготавливаются от классов F6 до U17. Причем необходимо отметить, что фильтры высокой и сверхвысокой эффективности (табл.3) изготавливаются только такой конструкции. На рис. 4. показаны складчатые фильтры.

В последние 5-7 лет на российском рынке появились зарубежные поставщики воздушных фильтров, среди которых известные мировые производители, такие, как TROX (ФРГ), Camfil (Швеция), Freudenberg (ФРГ) и др. Недостатком этих фильтров являются высокая стоимость и существенные сроки поставки. Существуют также фирмы, которые ввозят в Россию зарубежные фильтру-



Рис. 4. Складчатые фильтры

ющие материалы и на их основе снаряжают уже установленные фильтры или изготавливают фильтры собственной конструкции без необходимого контроля технических характеристик. Недостатком этих фильтров является неконтролируемое качество при сравнительно высокой стоимости. Анализ тенденций после кризиса августа 1998 г. показывает, что все больше и больше российских предприятий переходит на отечественные материалы и комплектующие с целью уменьшения накладных расходов. Это также относится и к предприятиям фармацевтики и лечебным учреждениям, где постоянно увеличивается количество платных услуг.

Одним из российских производителей ячейковых воздушных фильтров является НПП "Фолтер", которое выпускает полную номенклатуру фильтров для выполнения любых требований по чистоте воздуха в помещениях фармацевтических и лечебных предприятий. Фильтры, выпускаемые НПП "Фолтер", проходят постоянный контроль на испытательных стендах и по методике СантехНИИпроекта, что гарантирует их качество. Применяемые в фильтрах отечественные фильтрующие материалы позволяют предлагать потребителям конкурентную стоимость и выгодные условия поставки.

**По вопросам, связанным с подбором и приобретением фильтров, можно обращаться по телефонам: (095) 482-42-45, 482-27-01, 482-38-60.**



Рис.3. Карманные фильтры

Таблица 2

Группа фильтров	Класс фильтра	Средняя эффективность, %		
		$E_c$	$E_A$	$E_K$
Фильтры грубой очистки	G1	$E_c < 65$	-	$35 < E_K < 50$
	G2	$65 \leq E_c < 80$	-	$35 \leq E_K < 50$
	G3	$80 \leq E_c < 90$	-	$50 \leq E_K < 60$
	G4	$90 \leq E_c$	-	$60 \leq E_K < 70$
Фильтры тонкой очистки	F5	-	$40 \leq E_A < 60$	$70 \leq E_K < 80$
	F6	-	$60 \leq E_A < 80$	$80 \leq E_K < 90$
	F7	-	$80 \leq E_A < 90$	$90 \leq E_K < 95$
	F8	-	$90 \leq E_A < 95$	$95 \leq E_K < 98$
	F9	-	$95 \leq E_A$	$E_K \leq 98$

Обозначения:

$E_c$  - эффективность, определяемая по синтетической пыли, весовым методом (методика ASHRAE (США); EN 779 (Европа));

$E_A$  - эффективность, определяемая по атмосферной пыли (методика ASHRAE (США); EN 779 (Европа));

$E_K$  - эффективность, определяемая весовым методом на кварцевой пыли (методика СантехНИИпроекта (Россия)).

Таблица 3

Группа фильтров	Класс фильтра	Интегральное значение		Локальное значение	
		эффективности, %	коэф. проскока, %	эффективности, %	коэф. проскока, %
Фильтры высокой эффективности	H10	85	15	-	-
	H11	95	5	-	-
	H12	99,5	0,5	97,5	2,5
	H13	99,95	0,05	99,75	0,25
	H14	99,995	0,005	99,975	0,025
Фильтры сверхвысокой эффективности	U15	99,9995	0,0005	99,9975	0,0025
	U16	99,99995	0,00005	99,99975	0,00025
	U17	99,999995	0,000005	99,99999	0,0001

Эффективность или коэффициент проскока фильтров определяются по счетной концентрации наиболее проникающих частиц до и после фильтра (EN 1822 (Европа)).

# ПОДГОТОВКА ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

■ Вальтер Трампедах, "Concept GmbH", Германия

В качестве воды для фармацевтических целей применяется вода различного качества.

Чаще всего применяется очищенная, деионизированная или дистиллированная вода. В зависимости от цели назначения используются разные наименования. В то время, как вода для производства фармацевтических конечных продуктов должна соответствовать спецификациям фармакопейных статей, то для других производственных целей, например, для производства фармацевтических вспомогательных веществ и субстанций, может использоваться вода, которая не проспектифицирована в Фармакопее.

Качеству и требованиям GMP по фармацевтической воде посвящен целый ряд нормативных документов на национальном, европейском и международном уровне. Для приготовления фармацевтической воды называются несколько различных способов, в том числе деионизация с помощью ионообменных колонок, обратный осмос, электродеионизация, ультрафильтрация и дистилляция. Описанные методы приготовления фармацевтической воды требуют в частности очень хорошей предварительной подготовки применяемой исходной воды. Так как фармацевтическая вода не используется сразу после приготовления, особое значение уделяется хранению и системе распределения.

Системы распределения состоят, как правило, из длинных трубопроводов с вентилями, теплообменниками, измерительными приборами и т.д., так что превентивные меры против микробной контаминации обязательно необходимы. Надежная система водоподготовки должна быть хорошо спланирована и спроектирована, и кроме этого требует полноценной спецификации проектной документации, а также квалификации промышленного дизайнера/квалификации проектной документации.

После установки и монтажа оборудования должны последовать дальнейшие этапы квалификации, которые в конечном итоге позволят провести валидацию системы водоподготовки. Очень подробно проблема валидации системы водоподготовки описана в нормативных документах FDA. Как и все другие виды оборудования и машин на фармпроизводствах, установки водоподготовки также должны регулярно подвергаться техуходу, техобслуживанию и ремонту.

Для запуска в производство установки водоподготовки после проведенных работ по техобслуживанию и/или ремонту необходимо выполнить специальные требования.

Изменения в системе водоподготовки обязательно должны быть проведены через Службу контроля за техническими изменениями (Change Control). При этом необходимо подтвердить, что предпринятые изменения не привели к ухудшению качества воды.

## Вода для фармацевтических целей

Воду для фармацевтических целей получают исключительно только из питьевой воды (рис. 1). Требования к ее качеству содержатся в Предписании по питьевой воде. Согласно этому предписанию, в воде не должны содержаться более 100 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц). Кроме этого, не должны быть обнаружены патогенные микроорганизмы.

## ОЧИЩЕННАЯ ВОДА

Качество "очищенной воды" - Aqua purificata - определено в Фармакопее.

"Очищенную воду", как правило, получают путем обессоления питьевой воды методом обратного осмоса или методом ионообмена. В качестве следующего способа в Фармакопее записана дистилляция. Однако следует упомянуть, что дистилляция применяется для этого редко, т.к. имеются более экономичные способы получения "Aqua purificata".

## ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

В качестве средства для получения "воды для инъекций" в большинстве стран рассматривают дистилляцию обессоленной или очищенной воды. В Соединенных Штатах принят также метод обратного осмоса для получения "воды для инъекций".

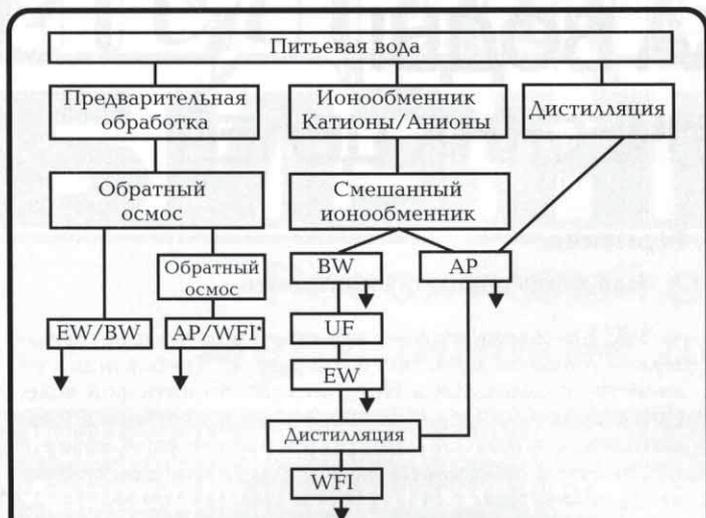
Вода для инъекций используется для производства парентеральных растворов, глазных капель и капель для носа, и частично также для промежуточных продуктов. Кроме этого, она используется в качестве последней промежуточной воды для емкостей и первичных упаковочных средств в производстве парентеральных растворов.

## ОБРАБОТАННАЯ ВОДА

Обработанная вода применяется для производства вспомогательных веществ и субстанций. Обработанная вода - это питьевая городская вода или вода из артезианской скважины, прошедшая тщательную обработку и отвечающая требованиям химических и микробиологических спецификаций. Методы обработки могут включать следующие этапы по отдельности или несколько из них одновременно:

- Фильтрация.
- Ионообмен.
- Ультрафильтрация.
- Обратный осмос.
- Дистилляция.

В фармацевтике (рис. 2) вода такого качества обозначается как очищенная вода (Purified Water), деминерализованная вода, обессоленная вода, умягченная вода, деионизированная вода. Для этой воды должны быть составлены спецификации, которых необходимо строго придерживаться во время производства.



**Рис.1.** Способ получения воды для фармацевтических целей из питьевой воды.

AP = Aqua Purificata; BW = Обработанная вода; EW = Вода, не содержащая эндотоксинов;  
WFI = Вода для инъекционных целей;  
\* = только в США.



**Рис.2.** Возможности применения фармацевтической воды.

\* = вода, не в соответствии с фармакопеей;  
\*\* = вода, в соответствии с фармакопеей.

На фармацевтических производствах обработанную и подготовленную для технологического процесса воду называют, как правило, по последней ступени водоподготовки, например, полностью обессоленная вода, деионат, пермеат, дистиллят и т.д.

**ВОДА, НЕ СОДЕРЖАЩАЯ ЭНДОТОКСИНОВ**

Вода, не содержащая эндотоксинов, применяется в производстве нестерильных субстанций для парентеральных растворов, стерильных субстанций, а также для последней ступени очистки этих продуктов. В США воду, не проспецифицированную в Фармакопейной статье, называют "non-compendial water" (т.е. вода не в соответствии с Фармакопеей).

**СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ**

В нормативных документах GMP Европейского Сообщества (то же, что и нормативные документы GMP PIC – (PIC – Международная организация "Инспекция фармацевтического контроля") содержатся только несколько положений, посвященных, наряду с остальным, также и фармацевтической воде.

Так, например, в главе 3 (пункты с 42 по 44) записано: "Стационарно установленные трубопроводы должны быть отчетливо промаркированы относительно содержимого и направления потока. Трубопроводы для дистиллированной и деминерализованной воды или другой воды должны подвергаться дезинфекции в соответствии с задокументированным в письменном виде способом; в этом документе также должны содержаться данные по количеству допустимого, приемлемого содержания микроорганизмов, а также должны быть описаны необходимые меры и мероприятия при превышении этих предельно-допустимых значений".

Далее содержится указание относительно оборудования, могущего оказывать вредное влияние; такое оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственной зоны и из зоны контроля качества, или, по меньшей мере, должно быть отчетливо промаркировано как вредное.

В дополнительных Руководящих Направлениях по производству стерильных фармацевтических продуктов в пунктах 30, 31 и 40 содержится требование: "Все существующее оборудование, включая системы стерилизации, системы вентиляции и кондиционирования, водоподготовки и дистилляции необходимо обслуживать, осуществлять плановый техход, а также валидировать. Повторный запуск в эксплуатацию после проведенного профилактического ремонта или теххода должен быть одобрен службой контроля качества. Система трубопроводов установки водоподготовки должна быть спроектирована, сконструирована и изготовлена таким образом, чтобы можно было постоянно, в результате планомерного теххода, с уверенностью и надежно получать воду необходимого качества.

Установки не должны эксплуатироваться с превышением параметров по мощности.

Условия эксплуатации установки должны соответствовать предусмотренному качеству, так, чтобы в процессе водоочистки, хранения и распределения воды можно было с уверенностью предотвращать рост микроорганизмов. Это достигается, например, вследствие постоянной циркуляции воды с температурой выше 70°C.

Исходная вода, технологическое оборудование для водоподготовки, а также обработанная, очищенная вода должны регулярно подвергаться контролю на химические и биологические загрязнения и на содержание эндотоксинов.

Протоколы этих анализов, а также все проведенные мероприятия должны тщательно документироваться и храниться.

**СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ОЧИЩЕННОЙ ВОДЫ (АР) И ОБРАБОТАННОЙ ВОДЫ**

Способы приготовления очищенной воды – Aqua purificata – и обработанной воды в принципе одинаковы. На тот случай, если к обработанной воде выставляются более низкие требования относительно химической чистоты, в процессе могут отсутствовать определенные рабочие операции. В смысле микробиологической чистоты оба вида воды должны соответствовать требованиям по качеству, предъявляемым к очищенной воде. Более подробно требования по качеству должны быть сформулированы в нормативных документах, разрабатываемых внутри каждой конкретной фирмы-производителя.

**Приготовление воды с помощью ионообменников**

Чтобы получить более низкую электропроводность, необходимо применять смешанные ионообменники. Эти ионообменники можно соединить с системой трубопроводов и с их помощью можно получать обессоленную воду с качеством <1рS. Регенерация смешанных ионообменников достаточно дорогая операция, поэтому при большом количестве соли необходимо перед ними установить двухступенчатую ионитовую установку, состоящую из катионообменников и анионообменников. Эти системы удаляют большую часть солевого трансфера и регенерируются значительно легче, чем смешанные ионообменники.

Последовательно включенная установка смешанных ионообменников применяется преимущественно в тех случаях, когда нужно поднять «заряженность» уже обессоленной воды.

Ионообменные установки особенно подходят для производства больших количеств воды, как, например, при приготовлении больших по объему количеств парентеральных растворов. Регенерация катионообменников осуществляется концентрированной соляной кислотой, регенерация анионообменников – концентрированной натриевой щелочью. В процессе регенерации получают большое количество сильно кислых и сильнощелочных промывочных вод, которые должны быть подвергнуты нейтрализации, прежде чем будет осуществлен сброс в систему сточных вод, т.е., другими словами это означает, что для ионообменной установки нейтрализация неизбежна.

Преимущества ионообменников заключаются в экстремально низкой электропроводности, в высокой производительности, а также в гибкости применения. Эти системы могут эксплуатироваться на их максимальной производительности.

Недостатками ионообменных систем является применение высокоагрессивных химикалиев, нейтрализация и зарастание микроорганизмами. Образование микроорганизмов можно предотвратить, если часто (ежедневно) подвергать системы регенерации. Кислота и щелочь оказывают в данном случае бактерицидное воздействие. Двухступенчатые ионообменники могут быть сконструированы таким образом, чтобы можно было ежедневно проводить регенерацию. Смешанные ионообменные установки имеют более долгий срок службы вследствие незначи-

тельной «солевой нагрузки». Часто такие смешанные системы эксплуатируются без регенерации в течение нескольких недель, что в свою очередь может иметь следствием повышенный риск по обсемененности. В связи с этим, эти установки должны быть сконструированы таким образом, чтобы можно было обеспечить постоянный проток.

Следующим недостатком их является тот факт, что ионообменные установки не в состоянии снизить высокие показатели общего органического углерода в питающей воде.

**Получение мембранным способом**

Очищенная вода и обработанная вода подвергаются обессолеванию методом обратного осмоса. При большой солевой нагрузке и высоком содержании хлорида одноступенчатая установка обратного осмоса не в состоянии обеспечить качество «Aqua purificata» согласно Фармакопее. Для приготовления очищенной воды в последние годы преимущественно применяются двухступенчатые системы обратного осмоса. Для получения обработанной воды может быть достаточно одноступенчатого осмоса, если внутривзаводская спецификация не выдвигает более высоких требований.

Для мембранного способа необходима предварительная обработка воды.

Некоторые субстанции, такие, как сульфаты бария, стронций, кальций карбонат и кремневая кислота могут блокировать мембраны. В связи с этим, прежде чем проектировать установку обратного осмоса, необходимо определить коллоидный индекс. Точное описание этого метода содержится в проекте предписания VDI (Союз немецких инженеров) №2083, лист 9. Блокирование мембран можно предотвратить добавлением средства против образования «накипи, отложений».

Самыми распространенными способами предварительной обработки питьевой воды являются умягчение и определенные процессы фильтрации.

Железо также может блокировать мембраны, таким образом, при высоком содержании железа в питьевой воде необходимо проводить осаждение железа с последующей фильтрацией.

Способ проводится следующим образом: предварительно обработанная вода вначале поступает на первую ступень обратного осмоса. Образующийся при этом концентрат сбрасывается. Пермеат подается на вторую ступень обратного осмоса и еще раз подвергается обессолеванию. Так как концентрат от второй ступени обратного осмоса содержит меньше соли, чем питьевая вода, его можно смешать с питьевой водой и вернуть в процесс. Пермеат после второй ступени уже, как правило, соответствует требованиям «Aqua purificata».

Двухступенчатый обратный осмос имеет целый ряд преимуществ по сравнению с ионообменным способом:

- Количество общего органического углерода в питьевой воде при применении двухступенчатого осмоса сокращается.
- Нет необходимости применять такие химикалии, как высококонцентрированные кислоты и щелочи, таким образом, отпа-

**Получение воды для фармацевтических целей с помощью ионообменников.**

**Преимущества:** низкая электропроводность, высокая производительность и гибкость.

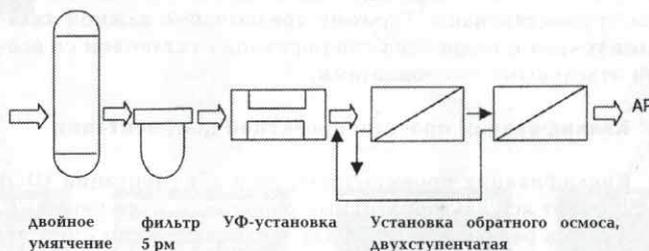
**Недостатки:** не происходит уменьшения общего органического углерода (питающей воды), выход кислоты и щелочи, необходимая нейтрализация, опасность зарастания микроорганизмами. AP = Aqua purificata



**Получение воды фармацевтического качества на установках обратного осмоса.**

**Преимущества:** низкое содержание общего органического углерода, отсутствие химикалиев, небольшие затраты на сервис и техход, нет необходимости в проведении регенерации.

**Недостатки:** более высокая электропроводность, в частности из-за высокого содержания CO2 дорогостоящая предварительная обработка питьевой воды, потери воды. AP = Aqua purificata.



дает и нейтрализация.

- Затраты на сервис и техход относительно невысоки.
- Система легко подвергается дезинфекции и мойке/очистке.

### **Критические аспекты на установках получения воды для фармацевтических целей**

#### **Опасность возникновения микробной контаминации**

В связи с тем, что очищенная вода, обработанная вода, вода для инъекционных целей, а также вода без эндотоксинов, как правило, являются существенной составной частью готового продукта, или могут вступать в непосредственный контакт с продуктом, предотвращение микробной контаминации воды является чрезвычайно важным аспектом. Поэтому необходимы превентивные меры против микробной контаминации. Самым действенным способом является, безусловно, стерилизация чистым паром. В этом случае чистый пар подается в емкость, в систему кольцевых трубопроводов, включая насос, и проводится стерилизация в линии при температуре  $> 121^{\circ}\text{C}$  более 15 минут. При проектировании подобных систем необходимо обращать внимание, чтобы также и все точки отбора были доступны для подачи пара. Для стерилизации чистым паром, в случае, если нет дистилляционной установки, необходим парогенератор чистого пара. Этот парогенератор можно применять и для стерилизации других аппаратов, например, емкостей для приготовления растворов, установок мойки/очистки и стерилизации- на-процессе, машин розлива, паровых автоклавов и др.

#### **Опасность возникновения ошибок вследствие неправильного проектирования**

Как уже упоминалось в главе ранее, санация горячей водой емкостей и трубопроводов является действенным фактором. Преимущество стерилизации и санации горячей водой состоит в том, что по их окончании не остается никаких остаточных количеств дезинфицирующих средств или химикалий. Оба способа кроме всего прочего обладают высочайшим очищающим эффектом и противодействуют образованию биопленки.

Гладкие поверхности в емкостях, гладкие внутренние стенки трубопроводов не дают возможностей микроорганизмам для накопления и/или размножения. Именно поэтому все поверхности должны иметь только очень незначительную шероховатость. Рост микроорганизмов и образование биопленки предотвращается также постоянной турбулентной циркуляцией. Скорость потока должна составлять 1,5-2 м/сек.

#### **Планирование/проектирование и валидация систем водоподготовки**

Системы водоподготовки для получения воды для фармацевтических целей должны закупаться непосредственно у изготовителя и должны быть тщательно спланированы/спроектированы. Поэтому чрезвычайно важной является точная и подробная спецификация установки со всеми отдельными компонентами.

#### **Квалификация проекта/проектной документации**

Квалификация проекта/проектной документации (DQ) описывает все альтернативные решения и пути решений, которые в результате приводят к спецификации системы водоподготовки.

Квалификация проекта/проектной документации является документированным подтверждением, что планирование/проектирование установки водоподготовки, и в том числе всех емкостей, трубопроводов, арматуры и т.п. было проведено с надлежащим качеством. Квалификация проектной документации или спецификация проектной документации сначала разрабатывается на основе собственных потребностей и позднее совместно с поставщиком оборудования.

DQ - это первый этап проекта и основа для последующих мероприятий по квалификации и валидации, а именно установочной квалификации (IQ), функциональной квалификации (PQ) и валидации технологического процесса.

Базой для любого планирования являются квалификационные требования, предъявляемые к системе. В случае планирования/проектирования установки для получения очищенной воды - Aqua purificata - прежде всего должны быть определены параметры качества, например, в соответствии с Европейской фармакопеей или Американской фармакопеей, т.е. с четко определенным параметром по содержанию общего органического углерода и определенным параметром электропроводности.

Кроме этого, должно быть также известно, какие микробиологические требования предъявляются к воде и какие показатели по содержанию эндотоксинов еще могут быть приемлемы.

В случае, если "вода для инъекций" используется для последней промывки первичных упаковочных средств или емкостей, решающую роль будет играть максимально допустимое количество частиц. Предельно допустимые значения должны быть определены до начала планирования/проектирования.

Для грамотного и правильного планирования/проектирования сначала проектировщик, а позднее поставщик должны иметь точные данные по качеству питающей воды. Основные компоненты, а также производительность установки водоподготовки будут зависеть от содержания в питьевой воде коллоидов, солей и т.д.

Спецификация проектной документации должна также определять, с какой мощностью будет работать установка водоподготовки. При этом необходимо учесть общую производительность за день и отдельно в часы пиковой нагрузки.

Спецификация должна также определять, какие потери воды еще будут приемлемы. Расход воды играет значительную роль в экономике производства.

В соответствии с результатами анализа воды необходимо детально проспецифицировать все компоненты установки предварительной водоочистки. К ним относятся: трубные разделители, установка умягчения, фильтр активированного угля, установка обезжелезивания, дозирующие установки, различные фильтры для разных сред.

Материалы для системы трубопроводов должны быть четко определены еще до заказа оборудования. Если до входа на установку обратного осмоса еще допускаются искусственные материалы и арматура из латуни, то на выходе из установки обратного осмоса уже требуются трубопроводы из нержавеющей стали. Емкости, вентили, насосы, теплообменник и фильтры должны быть изготовлены из такого же материала. Так как мембраны состоят из искусственного материала, также будет приемлем напорный трубопровод из искусственного материала в качестве корпуса для модулей. Если, в силу каких-то определенных причин, например, для термической дезинфекции модулей или вследствие оптических причин, требуется нержавеющая сталь, это должно быть отражено в спецификации.

# МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗДУШНЫХ ПОТОКОВ В ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

■ Г.Л.Мотина (ГНЦА), А.А.Абрамов (ГипроНИИмедпром)  
А.В.Гудзовский, А.А.Аксенов, (ИАН РАН)

Проектирование сложных систем промышленной вентиляции, в том числе чистых производственных помещений различного назначения, включают в себя выбор лучшего из ряда технически возможных вариантов. В качестве средства экспертизы организации аэродинамики и тепломассопереноса в проектируемой системе может выступать программный комплекс *Flow Vision*. Он является средством проведения вычислительного эксперимента, предоставляющим пользователю информацию в тысячах точек о таких параметрах потока воздуха, как скорость, давление, температура, влажность и загрязненность. Оснащенность развитыми графическими средствами анализа позволяет пользователю увидеть течение (*Flow Vision* - визуализация течения) и распределения интересующих его параметров. В итоге пользователь получает информацию, необходимую и достаточную для принятия правильного решения и предотвращения ошибок. В основу метода положено решение системы нестационарных трехмерных уравнений Навье-Стокса.

Получив характеристики всех рассматриваемых вариантов, можно выбрать лучший из них с точки зрения обеспечения необходимых параметров воздушной среды на рабочих местах и устойчивости этих параметров к возмущениям режима работы ЧПП.

В качестве примера применения программного комплекса *Flow Vision* для анализа качества воздушной среды в чистом помещении приведем результаты расчетов двух вариантов компоновки фармацевтической лаборатории. Общий вид первого из них, функционирующего в ГНЦА, приведен на рис. 1,а. В лаборатории расположен воздухоочиститель LUWA, представляющий собой стол (2) с горизонтальным потоком чистого воздуха, поступающим со скоростью 0.55 м/с из фильтра тонкой очистки (1) в сторону сидящего на табурете человека (5). В тумбе (3) располагается вентиляционное оборудование, в которое через размещенные по периметру нижней части тумбы воздухозаборники (4) поступает воздух из комнаты. В стене под потолком расположен воздухораспределитель с фильтром грубой очистки (8), через который в комнату поступает воздух со скоростью 0.8 м/с. С другой стороны комнаты под дверью (6) имеется щель (7), через которую уходит воздух. В первом варианте под фильтром (8) имеется ступенька (9).

Поскольку одним из основных генераторов частиц загрязнения в ЧПП является поверхность головы человека, в приводимом примере считалось, что источником загрязнений является только голова.

Отличительной особенностью течения в первом варианте компоновки лаборатории является взаимно перпендикулярная направленность потоков воздуха от фильтра грубой очистки (8) к щели (7) и от фильтра воздухоочистителя (1) к человеку (5). Поток чистого воздуха от фильтра воздухоочистителя (1) ударяется в человека и

насыщенный загрязнениями воздух расходится веером от него. При этом значительная часть загрязнений уходит в объем комнаты выше человека. Интенсивное вихревое течение в помещении способствует тому, что загрязнения разносятся по всему объему помещения. Этот загрязненный воздух удаляется через щель (7) струей чистого воздуха, поступающей через фильтр грубой очистки (8).

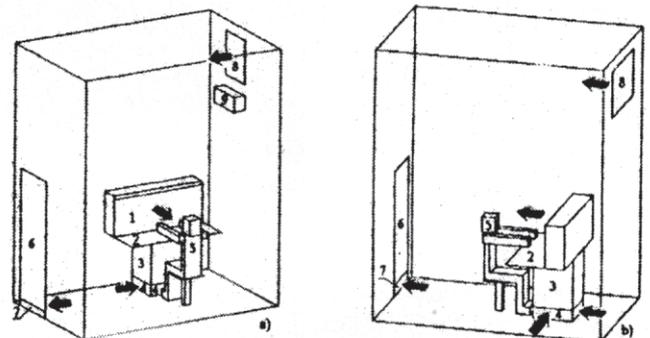
Рассматривая вентиляцию в данной лаборатории с точки зрения реализации принципа вытеснения, можно внести следующие изменения в компоновку лаборатории и системы воздухораспределения. Во-первых, развернуть воздухоочиститель LUWA на 90 градусов, так чтобы направления воздушных потоков, поступающих в комнату через фильтры, совпадали. Во-вторых, для обеспечения поступления чистого воздуха из фильтра (8) почти по всей ширине воздухоочистителя LUWA увеличить в два раза (при неизменном расходе воздуха) размер по горизонтали и выходную площадь воздухораспределителя с фильтром грубой очистки (8). В-третьих, для уменьшения пробивной силы струи воздуха из фильтра (8) убрать ступеньку (9).

В результате указанных изменений компоновки лаборатории течение в ней приближается к течению типа "однонаправленный горизонтальный поток воздуха".

Программный комплекс *FlowVision* является не экспертной системой, а одним из ее элементов. В сочетании с замерами параметров характеризующих поток воздуха (скорость концентрации частиц, температура и влажность) метод позволяет проектанту анализировать полную картину течения и переноса загрязнений в проектируемом ЧПП. Имея результаты численного моделирования аэродинамики ЧПП, проектант может принимать обоснованные решения по совершенствованию проекта.

Вместе с тем следует отметить, что существуют компьютерные программы более простые чем *Flow Vision*, например *FilterCalc*, позволяющие проектанту или производственнику предварительно оценить класс чистоты помещения, исходя из набора задаваемых параметров, таких как : размер помещения, кратность воздухообмена, количество и эффективность фильтров, количество персонала и др.

Общий вид сравниваемых компоновок фармацевтической лабораторий 3.5x2, 2x3.5 м с воздухоочистителем LUWA; а) - первый вариант, б) - второй вариант; 1 - зеркало фильтра тонкой очистки, 2 - рабочий стол, 3 - тумба с вентиляционным оборудованием, 4 - воздухозаборники, 5 - сидящий на табурете человек, 6 - дверь, 7 - щель под дверью, 8 - зеркало фильтра грубой очистки, 9 - ступенька. Стрелками показаны направления потоки и отбора воздуха.

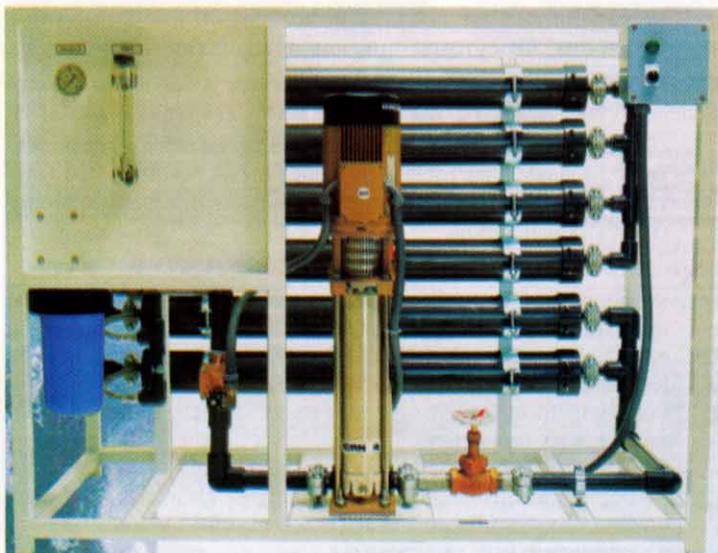


## ТЕХНОЛОГИЯ ОБРАТНОГО ОСМОСА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

- А.А. Пантелеев, доктор физико-математических наук, генеральный директор НПК «Медиана-Фильтр»
- Т.Л. Ломая, зам. директора по маркетингу

Одним из ключевых элементов для обеспечения качества фармацевтической продукции является вода. Требования к ее качеству регламентируются фармакопейными статьями.

Для приготовления воды, используемой в фармацевтическом производстве, могут применяться различные способы – деионизация на ионообменных смолах, электродеионизация, дистилляция, обратный осмос.



В данной статье мы опишем применение технологии обратного осмоса для получения воды, соответствующей требованиям ФС 42-2619-77 «Вода очищенная» и ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций».

На ряде предприятий для получения «Воды очищенной» используют ионообменные установки, особенно при больших объемах производства. Это позволяет быстро выходить на низкую электропроводность воды. Но использование ионообменных установок связано с необходимостью содержать обширное реагентное хозяйство, иметь соответствующие помещения для работы с агрессивными средами и проводить нейтрализацию промывочных вод перед сбросом в канализацию.

Лишенный этих недостатков метод обратного осмоса позволяет также снижать содержание общего органического углерода, что регламентируется правилами GMP.

Научно-производственная компания «Медиана-Фильтр» специализируется на производстве установок обратного осмоса для медицины и фармацевтических производств.

«Вода очищенная», которая используется для приготовления нестерильных лекарственных средств наиболее часто получается на установке, содержащей одну ступень обратного осмоса. Комплектация базовой модели установки УВОИ-

МФ включает:

- Фильтр предварительной очистки 5 мкм
- Насос из нержавеющей стали высокого давления
- Защита насоса по «сухому ходу»
- Комплект манометров
- Комплект ротаметров
- Высоко-селективные обратноосмотические мем-

браны в корпусах из нержавеющей стали

- Гидравлическая промывка мембранных элементов в ручном режиме
- Блок химической мойки мембранных элементов
- Прибор контроля качества воды и селективности мембранных элементов
- Рама из нержавеющей стали с порошковым антикоррозийным покрытием
- Дополнительно установки комплектуются:
  - Блоком автоматической гидравлической промывки мембран
  - Системой автоматизации и коммутации с накопительной емкостью требуемого объема (контроль уровня, реле давления, автоматическое отключение)
  - Системой автоматизации и периодической рециркуляции очищенной воды
  - Линиями раздачи очищенной воды
  - УФ-стерилизаторами



Но иногда при высоком солесодержании исходной воды и высоком содержании хлоридов одноступенчатая установка обратного осмоса не в состоянии обеспечить каче-

ство в соответствии с ФС. В таких случаях ЗАО «НПК Медиана-Фильтр» изготавливает 2-х ступенчатые установки обратного осмоса, применяемые также для получения апиrogenной инъекционной воды. Такие установки работают на предприятии «Глакс Вэлком Смит Кляйн Бичем – Биомед» (Петрово-Дальнее), Опытном заводе НИОПИК (г. Долгопрудный), Центральной Европейской Фармацевтической Компании. Находятся в производстве двухступенчатые установки для ЗАО «Верофарм», Армавирской биофабрики.

Сама технология обратного осмоса, в отличие от ионообменников, имеет гораздо меньший риск по микробиологическому загрязнению. Конструкция наших установок УВОИ-МФ имеет особенности, которые обеспечивают минимизацию роста микрофлоры: автопромывка мембран и их периодическая дезинфекция, автоматическое включение и промывка установок в режиме ожидания для предотвращения застойных явлений, насос из 316 L стали, корпуса мембранных элементов из 316 L стали, постоянный мониторинг качества, наличие стерилизующего микрофильтра. Это и отличает обратноосмотические установки для фармацевтических производств от используемых в химической, пищевой промышленности, микроэлектронике.

Для обеспечения длительной и стабильной работы установок обратного осмоса подаваемая вода должна соответствовать ряду требований. Самыми распространенными способами предварительной обработки воды являются умягчение, дехлорирование, обезжелезивание. Для предотвращения осадкообразования на мембранах используют автоматические фильтры умягчения. Это колонки с загрузкой катионообменной смолы в Na-форме, которые с помощью управляющих клапанов в автоматическом режиме регенерируются раствором поваренной соли. Регенерация в таких фильтрах происходит по сигналу встроенного таймера или расходомера.

Повышенное содержание железа и коллоидных частиц приводит к блокированию мембраны, поэтому обязательным элементом системы подготовки является осадочный фильтр или фильтр обезжелезивания. Современные материалы для обезже-

лезивания, такие как BIRM, GREENSAND, FAG позволяют проводить каталитическое окисление растворенного в воде железа с его последующей фильтрацией. Регенерация фильтрующего материала проводится автоматически обратным током воды или раствором перманганата калия.



При работе с хлорированной водопроводной водой в состав системы предварительной очистки должны входить угольные фильтры, удаляющие активный свободный хлор, к которому не стойки материалы мембраны.

Таким образом, комбинация этих фильтров позволяет обрабатывать воду различного солевого состава (водопроводную, речную, артезианскую). Применение компьютерного моделирования процесса мембранной очистки позволяет разработать оптимальную схему для обработки воды конкретного химического состава.

Не менее важной задачей является хранение и распределение очищенной воды. Линии транспортировки и раздачи представляют собой систему трубопроводов со специальной запорной арматурой. Материал трубопроводов, конструкция циркуляционной петли, наличие в ней ультрафиолетовых стерилизаторов – все это должно обеспечивать микробиологическую чистоту воды.



Трубопроводы и фитинги из материалов PVC-U и PP производства известной швейцарской фирмы GEORG FISHER, поставляемых нашей компанией, отличает максимально гладкая поверхность, что делает невозможным накопление и размножение микроорганизмов. Таким образом устроена система раздачи воды на предприятиях «Макиз-Фарма» (г. Москва), Центральной Европейской Фармацевтической компании. Те же комплектующие используются для организации петель рециркуляции в системах водоподготовки для ге-

модиализа (нашей компанией изготовлены и смонтированы такие системы в НИИ Урологии, Областной больнице г. Пенза).

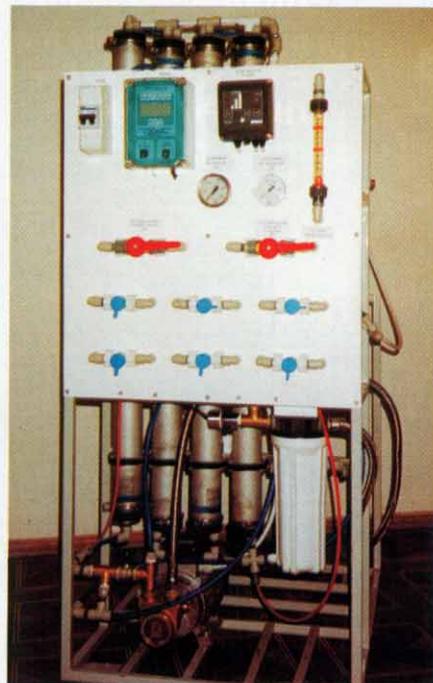
Нами также освоен выпуск установок обратного осмоса малой производительности для аптечных производств. Большинство аптек получают апиrogenную воду на обычных выпарных дистилляторах, которые не имеют даже приборов контроля качества. Но решающее значение в пользу мембранных установок имеет экономический фактор: по совокупности затрат на электроэнергию и воду, себестоимость 1 л дистиллированной воды, получаемой на мембранных установках в 10 раз меньше по сравнению с традиционными выпарными дистилляторами.

Еще один важный аспект нашей деятельности – это поставка комплектующих и расходных материалов, а также сервисное обслуживание систем водоподготовки различных фирм – производителей. Наше предприятие производит диагностику оборудования, регенерацию и замену сменных элементов, имея прямые связи с ведущими мировыми производителями комплектующих для систем водоподготовки. Мы являемся официальными дистрибьюторами 2-х крупнейших производителей мембранных элементов DESAL (OSMONICS) и FILMTEC (DOW CHEMICAL), фитингов и запорной арматуры (JOHN GUEST и GEORG FISHER), управляющих клапанов (AUTOTROL), ионообменных смол (DOW CHEMICAL и ROHM & HAAS), оборудования и элементов для микрофильтрации (OSMONICS и CUNO). Довольно часто

приходится адаптировать импортные установки к стандартным комплектующим, что в дальнейшем значительно снижает эксплуатационные затраты.

Производство комплексных систем водоподготовки мы осуществляем в тесном сотрудничестве с ведущими проектными организациями. Среди них Комплексная инженерно-проектная фирма БИНОМ, Проектно-конструкторское предприятие «Чистый воздух», Ассоциация АСИНКОМ.

Среди наших заказчиков: Межбольничная аптека Медицинского Центра



Управления Делами Президента РФ, ФНПП Ретиноиды, ЗАО «Диафарм», «Йодные технологии и маркетинг», Гомеопатический концерн ЭДАС, НПП Камелия, Фармацевтическая фабрика «Юг» (Белгород), фармацевтическая компания «Северная звезда» (Санкт-Петербург) и многие другие. Установки, производимые ЗАО «НПК Медиана-Фильтр», прошли сертификационные испытания, зарегистрированы Минздравом РФ и рекомендованы к применению в медицинской и фармацевтической практике.

С введением в действие «Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP) фармацевтические предприятия стараются оснащать свои производства современным оборудованием для соответствия выпускаемой продукции международным требованиям. Конструкция наших установок постоянно совершенствуется, на собственной базе проводятся научные исследования.

Специалисты компании «Медиана-Фильтр» готовы дать квалифицированную консультацию по вопросам водоподготовки.

Всю информацию о нашей продукции можно получить по адресу:  
111116 г. Москва, Энергетический проезд, д. 6  
Научно-производственная компания «Медиана-Фильтр»  
Тел./факс: (095) 362-74-75, 362-78-25, 234-19-76, 234-19-77.  
E-mail: mediana@mail.ru

## Трековые мембраны и малогабаритные универсальные чистые помещения для микроэлектроники и медицины

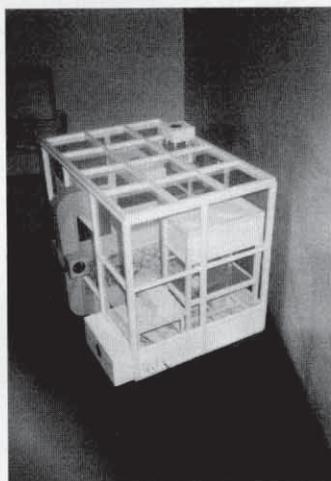
- В.П. ДЕМКИН, кандидат физико-математических наук
  - В. Д. ШЕСТАКОВ, доктор технических наук
  - В. И. КУЗНЕЗОВ, доктор физико-математических наук
- Исследовательский центр прикладной ядерной физики ИЦПЯФ, г.Дубна

Статья посвящена созданию предприятиями Минатома России чистых производственных помещений, необходимых в таких областях, как микроэлектроника, точная механика, биотехнология, фармацевтика, медицина.

Высокие технологии в области производства микропроцессоров (субмикронная технология), медицины (создание стерильных операционных помещений), биотехнологии (защита окружающей среды) и т.д. выдвигают чрезвычайно высокие требования к качеству систем воздухоподготовки. Прецизионные и стерильные технологии требуют также надежных систем кондиционирования и фильтрации воздуха. Благодаря использованию нетрадиционных решений в области обеспечения необходимой микроатмосферы были созданы трековые мембраны (ТМ) из тонких полиэтиленрефталатных пленок. Трековые мембраны не производят никакой собственной пыли, так как имеют гладкую поверхность и высокую однородность размера пор. Исследования использования ТМ для создания чистых производственных помещений, а также для тонкой очистки технологических сред выполнялись в течение значительного времени в Лаборатории ядерных реакций Объединенного института ядерных исследований, затем были продолжены в ИЦПЯФ Минатома РФ. Чистые производственные помещения TRACKPORE ROOM® потребляемая мощность традиционных систем воздухоподготовки для чистых комнат и рабочих зон непосредственно зависит от аэродинамических характеристик фильтров, т.е. от потребляемой мощности устройств очистки воздуха и поддержания избыточного давления. Срок службы фильтров ограничен из-за постоянного поступления пыли извне (для поддержания нормальных условий деятельности персонала воздухообмен в помещении должен составлять 15-20%). Использование трековых мембран было положено в основу энергосберегающего метода воздухоподготовки, предотвращающего взаимное проникновение микрочастиц и микроорганизмов между рабочей зоной чистого производственного помещения (ЧПП) и внешней средой. Интенсивность газового обмена пропорциональна разнице парциальных давлений компонентов по обе стороны мембраны. Наиболее благоприятные условия для работы мембраны в режиме диффузии газовых молекул обеспечиваются при обдувании потоком воздуха внешней и внутренней поверхностей мембраны, при этом различие в давлении должно быть близким к нулю.

Таким образом, при использовании трековой мембраны для диффузионного воздухообмена нет необходимости в поддержании избыточного давления внутри ЧПП, и потребляемая энергия расходуется лишь на работу внутренних фильтров (фильтровентиляционные установки, ламинарные шкафы и т.д.) и вентиляторов малой мощности, продувающих воздух вдоль поверхности мембраны. При этом во внутренние фильтры поступает минимальное количество пыли, которое сводится к общей сумме микрозагрязнений, генерированных в рабочий объем оборудованием и персоналом. Диффузионное газообменное устройство. Основным элементом устройства, обеспечивающим регенерацию воздуха в ЧПП, является трековая мембрана. Использование ее в открытом виде является весьма неудобным, в связи с чем было разработано диффузионное газообменное устройство (ГОУ). Устройство обеспечивает поступление чистого воздуха в закрытые объемы, предотвращая проникновение микрочастиц и микроорганизмов как внутрь ЧПП, так и во внешнюю среду. В ГОУ мембрана защищена от возможных механических повреждений. Конструкция ГОУ по-

добна устройству блока фильтров финишной очистки воздуха. Различие заключается в том, что все четыре стороны блока подключаются к воздушным потокам для обеспечения пересекающихся потоков тангенциальных поверхностей, разделенных мембраной. Созданные ГОУ имеют размеры (280x280x280 мм<sup>3</sup>) аэродинамическое сопротивление блока оптимально потоку воздуха (250-350 м<sup>3</sup>/ч) составляет около 50-60 Па. ГОУ пропускает воздух в количестве 1,3 м<sup>3</sup>/ч, причем разница концентраций во внешнем и внутреннем контуре не превышает 1%. Экспериментально показано, что размер пор мембраны практически не влияет на динамику процессов диффузионного газообмена. В ИЦПЯФ создано новое ГОУ, работающее на параллельных воздушных потоках, что существенно повышает эффективность газообмена и продлевает срок службы мембраны и ГОУ в целом. Перепад давления на ТМ практически отсутствует, поскольку диффузионное сопротивление ГОУ в слабой степени зависит от диаметра пор и определяется лишь пористостью мембраны, то, очевидно, не существует принципиальных препятствий в создании ЧПП любых объемов и площадей с требуемыми параметрами климата.



Респиратор. Параллельно с разработкой ЧПП велось проектирование респираторов, работающих на принципе диффузионного газообмена. Разработанная конструкция с принудительной циркуляцией воздуха в подмасочном пространстве обеспечила абсолютную легкость дыхания. В испытаниях респираторов при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС лично участвовал основоположник направления трековых "ядерных" мембран академик Г. Н. Флеров. В таких тяжелых условиях были подтверждены высокие защитные свойства ГОУ и установлено, что в отличие от традиционных, в респираторах на основе ГОУ не накапливается радио-

активность. Применение ЧПП. Разработано несколько модификаций ЧПП, использующих ГОУ на ТМ. Впервые в технологической цепочке производства кремниевых пластин в АОЗТ "ЭЛМА" (г. Зеленоград) установлено герметично замкнутое чистое производственное помещение, не имеющее аналогов в мире. Благодаря применению ЧПП такого вида не потребовалось больших затрат на капитальное строительство. ЧПП имеет минимальное энергопотребление, обеспечивает высокую степень чистоты воздуха внутри автономного пространства. Эти качества ЧПП позволили увеличить выпуск качественных пластин, удовлетворяющих требованиям технологического контроля, и значительно снизить себестоимость продукции. Следует отметить, что диффузионные системы на основе ТМ позволяют полностью задерживать весь спектр аэрозолей и открывают путь для разработки способов защиты органов дыхания на таких производствах, где требуется полная изоляция всех аэрозолей, как, например, на бериллиевом производстве, где иные способы не обеспечивают безопасность работы. Трековые мембраны ГОУ практически не засоряются. Этот факт был установлен экспериментально на руднике в Мурунтау (г. Зарафшан), где ГОУ было смонтировано в кабину машиниста карьерного экскаватора, работавшего при чрезвычайно высоком уровне запыленности, достигавшем 5 г/м<sup>3</sup>. По окончании годового эксперимента поры мембран оставались чистыми, следовательно, даже в самых тяжелых условиях ГОУ может служить без замены в течение нескольких лет.

Созданные на основе использования диффузионного газообмена чистые производственные помещения полностью отвечают требованиям действующих мировых стандартов и начинают завоевывать свой рынок. Острая необходимость в ЧПП малого класса, разработанных в ИЦПЯФ, возникает в таких областях, как микроэлектроника, точная механика, биотехнология, фармацевтика, меди-

цена. Например, в медицине ЧПП с большим эффектом могут применяться при лечении больных, страдающих аллергией, пониженным иммунитетом, ожоговых больных. Такое помещение в настоящее время монтируется в 83 клинической больнице г.Москвы для аллергических больных. ЧПП размером 2,4х3,6х2,8м представляет собой автономный модуль со стеклянными стенками в алюминиевом каркасе, снабженный ГОУ. Внутри модуля расположены установка "Лада" и фильтровентиляционная установка, образующие чистые зоны с однонаправленным потоком воздуха и периферийной зоной между ними. На это ЧПП получен сертификат соответствия Госстандарта России № 3/99. Орган по сертификации - Центр сертификации чистых помещений удостоверяет, что чистое помещение TRACKPORE ROOM® - 03 соответствует ГОСТ 50766-95. Чистая зона под фильтровентиляционной установкой имеет класс Р4 (10), установка "Лада" обеспечивает класс Р5 (100), чистота периферийной зоны соответствует классу Р6 (1000). Кроме высоких технических параметров, в ЧПП привлекает возможность их монтажа в любом помещении из модулей, практически неограниченный срок службы и сравнительно низкая цена за единицу площади. ЧПП



разработано головным предприятием Минатома России по применению трековых мембран - ИЦПЯФ, созданным Минсредмашем в Дубне при многолетней организационной и финансовой поддержке Департамента атомной науки и техники Минатома РФ. Завершена большая и сложная научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа. На основе принципа диффузионного газообмена создано несколько пионерских образцов ЧПП, фактически переброшен мост в технологии 21 века. Предстоит выпуск первой промышленной установочной партии ЧПП и освоение их серийного производства. В настоящее время имеются заявки на поставку ЧПП в московский госпиталь им. Бурденко, Боткинскую больницу, 83 городскую клиническую больницу и другие медицинские учреждения.

## Оборудование корпорации «Миллипор» для контроля качества фармпрепаратов

Транснациональная корпорация «Миллипор» основана в США в 1954 году и является мировым лидером в области мембранных технологий, в т.ч. широко применяемых в медицине и фармацевтической промышленности. «Миллипор» является фирмой-производителем высокотехнологичного оборудования и высококачественных материалов для контроля стерильности и микробной обсемененности лекарственных препаратов и воздуха, стерилизующей и осветляющей лабораторной фильтрации (пробоподготовка для инструментальных методов анализа и др.), получения чистой и сверхчистой воды, промышленной фильтрации. Все заводы фирмы имеют международный сертификат ISO 9001, определяющий строгую систему контроля качества и надежности как производства, так и самой продукции.

Лаборатории ОТК крупнейших фармацевтических предприятий



А.С.Ельфимов - специалист по оборудованию «Миллипор» демонстрирует прибор для контроля воздуха M Air T во время учебы по GMP в декабре 2000 года

и лаборатории по контролю качества и стандартизации лекарственных средств России и стран СНГ с 1962 года широко и успешно используют оборудование фирмы «Миллипор». Продукция фирмы имеет Сертификаты соответствия Российским стандартам, регистрацию в Минздраве РФ.

Для контроля качества фармацевтической продукции компания «Миллипор» предлагает широкий выбор систем (одно- и многоместных; пластиковых, стеклянных и металлических; открытого типа и замкнутых), три из которых валидируемы:

Уникальный прибор «Стеритест» представляет собой полностью замкнутую систему для контроля стерильности с использованием

мембранно-фильтрационного метода фактически всех известных лекарственных форм (жидкие, лиофилизированные, мази, аэрозоли, другие формы) в любых контейнерах (флаконы, бутылки, «пенициллинки», ампулы, полиэтиленовые мешки, заполненные шприцы, другие). Концепция контроля стерильности в «замкнутой системе» разработана нашей фирмой более двух десятилетий назад и основана на мембранно-фильтрационном методе,

рекомендованном сегодня фармакопеями всех стран для контроля стерильности. Контроль стерильности в полностью замкнутой системе «Стеритест» фактически исключает возможность получения ложных положительных результатов, в два раза сокращает срок получения результатов анализа. Экономический эффект этих



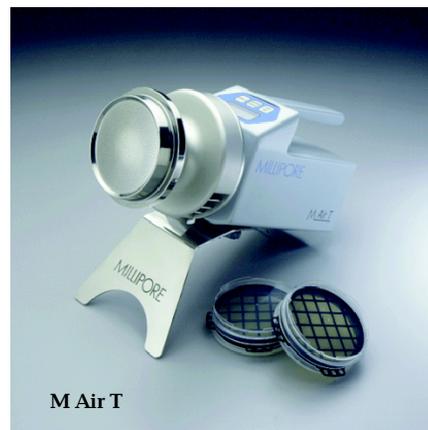
двух преимуществ метода очевиден.

Система «Стеритест» успешно работает на подавляющем большинстве крупнейших фармацевтических предприятий стран СНГ, Европы, США и Японии.

**Миллифлекс-100** - наиболее совершенная система для проведения анализа на микробную чистоту. Система

Миллифлекс-100 - эффективный метод контроля микробной чистоты не только лекарственных препаратов, но и воды и водных растворов, используемых в производстве, а также микробной загрязненности продукта перед окончательной стерилизацией.

**M Air T** - высокоэффективный каскадный тестер для микробиологического контроля воздуха. Уникальные конструктивные особенности тестера обеспечивают быстрый и простой контроль воздуха с наивысшей степенью точности и определяют ряд важнейших преимуществ перед другими существующими приборами.



Фирма предоставляет протоколы валидации для этих систем, а также, по желанию заказчика, проводит валидацию.

По всем интересующим Вас вопросам обращайтесь в Московское представительство фирмы Миллипор:



117997, ГСП, Москва, В-437,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
Тел./Факс: (095) 330-74-47, 336-56-22, 931-91-87  
www.millipore.ru  
E-mail: info@millipore.ru

# Микрофльтрационные технологии в фармацевтическом производстве

■ А.А.Горшков, канд. хим. наук, директор ООО НПП «Экспресс-Эко»

■ А.Ю.Котова, канд. биол. наук, нач. отдела маркетинга ООО НПП «Экспресс-Эко»

К написанию данной статьи нас подтолкнул недавний разговор с технологом одного из фармацевтических предприятий, а именно фраза: «Мы бы приобрели фильтры, если бы знали, для чего их можно использовать». Микрофльтрационное оборудование патронного типа вряд ли можно считать новшеством. Однако даже те предприятия, которые используют микрофльтрационное оборудование для очистки уже готовых лекарственных форм, зачастую имеют слабое представление о возможностях применения патронной фильтрации для очистки других газообразных и жидких сред, используемых в технологических процессах производства лекарственных средств.

Традиционно в фармацевтическом производстве использовались дисковые фильтры для очистки жидких лекарственных форм, а также пресс-фильтры, в которых в качестве фильтрующего материала используется ткань. В аптечном производстве наиболее часто использовались вата, ватно-марлевые тампоны или поролон даже при приготовлении инфузионных и инъекционных растворов. Однако повышение требований к степени чистоты лекарственных препаратов, а также различных жидких и газообразных сред, используемых в процессе производства, делают все более актуальным применение современных методов микрофльтрационной очистки и использование установок для патронной фильтрации.

До недавнего времени на рынке микрофльтрационного оборудования России и стран СНГ основную (до 90%) долю продаж осуществляли зарубежные фирмы, такие как PALL, MILLIPORE, SARTORIUS и др. В настоящее время некоторые отечественные предприятия освоили производство качественного микрофльтрационного оборудования для фармацевтической промышленности. **Научно-производственное предприятие «Экспресс-Эко»**, начиная с 1991 года, на базе собственных разработок и в кооперации с партнерами осуществляет производство и поставку изделий для микрофльтрации жидких и газообразных сред в процессе производства лекарственных препаратов.

На сегодняшний день предприятие предлагает широкий ассортимент мембранных и глубинных фильтрующих элементов, адаптированных ко всем типам фильтродержателей (импортного и отечественного производства), а также фильтродержатели всех типоразмеров из полимерных материалов и нержавеющей стали.

Изделия, производимые НПП «Экспресс-Эко», прошли технические, токсикологические и медицинские сертификационные испытания в соответствии с ГОСТ 15.013 и рекомендованы Минздравом РФ к применению в медицинской практике. На сегодняшний день НПП «Экспресс-Эко», вероятно, единственное предприятие в России, которое имеет лицензию Минздрава РФ на производство фльтрационного обо-

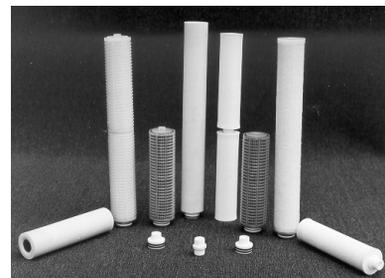
рудования, как изделий медицинской техники. Сегодня более 200 предприятий России и СНГ являются постоянными потребителями нашей продукции. В их числе более 30 предприятий медицинской промышленности, таких как АО «Биохимик» (г. Саранск), АО «Биосинтез» (г. Пенза), АО «Дальхимфарм» (г. Хабаровск), Московский эндокринный завод, АО «Дарница» и АО «Киевмедпрепараты» (г. Киев) и т.д. Хорошая динамика развития обеспечила фирме поддержку фонда содействия развитию малых предприятий в научно-технической сфере, возглавляемого И.М. Бортником. Предприятие традиционно является участником выставок «Здравоохранение».

Выпускаемые фильтрующие элементы по механизму задержания частиц следует



разделить на две группы: **мембранные** (преобладает поверхностный, экранный механизм задержания частиц) и **глубинные** (удержание частиц происходит в объеме фильтрующего материала). По конструктивному исполнению выпускаемые фильтроэлементы являются патронными. Кроме того, выпускаются плоские дисковые мембраны диаметром от 25 до 293 мм.

В глубинных патронных фильтроэлементах стенка полого цилиндра является многослойной фильтрующей перегородкой из порошкового или волоконного материала, в которой общая пористость и средний размер пор уменьшаются от наружных слоев к внутренним, то есть в одном элементе как бы сочетаются два-три фильтра. Многослойная структура фильтроэлементов обеспечивает повышенную



грязеёмкость и по ресурсу работы элементы не уступают зарубежным аналогам. Фильтроэлементы глубинного типа изготавливаются из фторопласта-4, модифицированного полиэтилена или полипропилена с порогамы задержания частиц от 0,2 до 100 мкм. Высокая термохимическая устойчивость фильтроэлементов позволяет фильтровать любые, в том числе высокоагрессивные среды в широком диапазоне температур (от -30 до 180°C). Имеется возможность стерилизации в соответствии с требованиями ОСТ 42-21-2-85, многократной регенерации и повторного использования фильтроэлементов.

В мембранных патронных фильтрующих элементах стенка полого цилиндра представляет собой вертикально гофрированный пакет, в котором два слоя пленочного фильтровального материала (мембраны) проложены слоем нетканого полипропиленового материала. Выпускаемые патронные фильтрующие элементы на основе полиамидной мембраны с размером пор от 0,1 до 3 мкм являются близкими аналогами элементов фирм «PALL» и «SARTORIUS». Патронные элементы с гидрофильной или гидрофобной фторопластовой (фторопласт марки 42) мембраны являются близкими аналогами элементов «DURAPORE» фирмы «MILLIPORE» (США). Мембранные фильтроэлементы могут быть подвергнуты санитарно-химической обработке в соответствии с ОСТ 42-21-2-85.

Помимо фильтрующих элементов НПП «Экспресс-Эко» производит фильтродержатели из полимерных материалов и нержавеющей стали, что позволяет решать практически любые, в том числе нетрадиционные, задачи микрофльтрации технологических сред. Однопатронные фильтродержатели, предназначенные для установки одного фильтроэлемента, изготавливаются из полипропилена, фторопласта-4 и нержавеющей стали марки 12Х18Н10Т, многопатронные фильтродержатели - из нержавеющей стали. Все фильтродержатели изготавливаются в медицинском исполнении, с электрохимической полировкой, не имеют застойных зон. Особое внимание

сотрудники производственного отдела уделяют качеству сборки фильтродержателей из нержавеющей стали, их дизайну, качеству сварных швов и их зачистки, технологии сварки.

С введением в действие «Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» повышаются требования к чистоте газообразных и жидких сред, используемых на различных стадиях производства лекарственных препаратов. В связи с этим перед фармацевтическими предприятиями встает ряд проблем, связанных с их очисткой методами микрофильтрации. НПП «Экспресс-Эко» накопило большой практический опыт по очистке технологических сред. В данной статье изложены общие принципы решения некоторых, наиболее часто встречающихся задач.

### 1. Очистка воды на различных стадиях технологического процесса.

Вода для инъекций может быть получена дистилляцией или конденсацией пара и должна храниться и подаваться к месту использования только в горячем виде, при температуре не ниже 80°C во избежание роста микрофлоры. Кроме того, вода, используемая как для приготовления лекарств, так и на финишных стадиях мойки и ополаскивания должна быть профильтрована через фильтр с размером пор не менее 5 мкм. Соответственно фильтры, используемые для данных целей, должны



быть термостойкими, не выделять примесей в фильтрат и обеспечивать заданную степень очистки. Это ограничивает возможность применения фильтров из полипропилена, которые до сих пор применялись для данных операций. В данном случае наиболее целесообразным является применение фильтрующих элементов из полиэтилена и фторопласта, рабочая температура которых выше 100°C.

Получаемая апиrogenная вода является весьма дорогостоящей. Методы фильтрационной очистки позволяют осуществлять рециркуляцию обессоленной воды, которая может быть использована на некоторых стадиях технологического процесса. Например, требования GMP позволяют использовать воду с финишных стадий мойки на предыдущих стадиях. Для этого вода должна быть отфильтрована через фильтр с размерами пор не менее 5 мкм. Кроме того, рециркуляционную, так называемую, «оборотную» воду можно смешивать с входящей водой, подаваемой на установки обратного осмоса, что позволяет существенно снизить нагрузку на дорогостоящую обратноосмотическую мембрану и увеличить ресурс ее работы. Схемы рециркуляции обессоленной воды реализованы на ряде

предприятий, в частности на АО «Дарница», АО «Киевмедпрепараты», АО «Биохимик» и др.

### 2. Очистка сжатого воздуха.

Требования к стерильности сжатого воздуха обусловлены возможностью контаминации продукции на различных стадиях производства, а именно:

- при операциях ферментации;
- при переадавлении сжатым воздухом стерильных растворов из герметично закрытых сосудов;
- при сушке воздухом флаконов и других сосудов для хранения стерильных растворов, для обдува таблеток и т.п.

Механические включения обусловлены способом получения воздуха и его транспортировкой к месту использования. Для очистки сжатого воздуха рекомендуется использовать каскадную двух- или трехступенчатую систему очистки. Первые ступени - пыле-, влаго-, маслоотделение. Финишная ступень - получение стерильного воздуха. На первой ступени проводится предварительная очистка всего входящего в цех воздуха при помощи фильтроэлементов из модифицированного полиэтилена или фторопласта-4 с порогом задержания частиц 5 мкм. Окончательную очистку - получение стерильного воздуха - необходимо делать максимально близко к точкам использования, с помощью глубинных или мембранных фильтроэлементов из фторопласта с порогом задержания частиц 0,2 мкм. Выбор именно таких элементов на каждой ступени фильтрации позволяет получать стерильный воздух. Предлагаемые фильтрующие материалы являются гидрофобными, а поскольку пары влаги и масла имеют более высокие значения динамической вязкости, на поверхности фильтрующего слоя происходит эффективное сепарирование паров воды и масла, воздух идет сухой и чистый. Мы имеем опыт и необходимое оборудование для очистки воздуха от 10 л/час до 500 куб.м/час.

### 3. Очистка пара.

Пар является агрессивной средой. Он содержит влагу, маслянистый туман, большое количество двуокиси углерода, двуокиси азота, альдегидов, окись углерода. Механические включения в виде окалины, сажи обусловлены способом получения пара и его транспортировкой к месту использования. Очистку пара мы предлагаем проводить также в один или два этапа, используя фильтроэлементы из фторопласта-4. Выбор порога задержания фильтроэлемента зависит от задачи. Для решения задач очистки газов изготавливаются фильтродержатели специальной конструкции, имеющие конденсатосборник со сливным краном. НПП «Экспресс-Эко» выпускает серию фильтродержателей, выбор которых зависит от объемного (массо-



вого) расхода газа. Самый большой фильтродержатель, рассчитанный на очистку воздуха с производительностью до 500 м³/час, имеет внутренний объем 24,5 дм³, таким образом, на него не распространяются ограничения в эксплуатации, как на сосуд, находящийся под давлением.

### 4. Для осветления углесодержащих растворов

мы разработали несколько типов оригинальных конструкций малогабаритных друк-фильтров. В качестве фильтрующего элемента используются либо сетка из нержавеющей стали, либо патронный фильтроэлемент из полиэтилена, с которого скребками вращающегося ротора счищается накапливающийся слой отфильтрованного угля. В конструкции друк-фильтра предусмотрен бункер-накопитель, куда собирается пульпа (густая суспензия угольной пыли). Объем бункера рассчитан на нагрузку от 1 до 10 кг угля. Первично отфильтрованный на друк-фильтре раствор направляется на 2-3 каскадную установку патронных фильтров, где получается стерильный, апиrogenный раствор.

### 5. Для очистки инъекционных растворов,

приготавливаемых в условиях аптечного производства, НПП «Экспресс-Эко» выпускает малогабаритные фильтродержатели из нержавеющей стали и фторопласта-4 и фильтрующие элементы к ним. В зависимости от объема препарата, который надо отфильтровать, мы можем предложить серию фильтрующих устройств различной конструкции с тем, чтобы не только обеспечить требуемую чистоту, но и свести к минимуму потери неотфильтрованного препарата.

Все испытания проводились в ВНИИ фармации, и после получения положительных результатов наши фильтры рекомендованы к применению в фармацевтике.

Мы перечислили только некоторые, наиболее часто встречающиеся задачи. Выпускаемые нами фильтрующие материалы обладают повышенной термической и химической устойчивостью, что позволяет нам решать нетрадиционные задачи, с которыми к нам обращаются наши партнеры. Мы искренне заинтересованы в поиске новых задач, связанных с очисткой лекарственных препаратов на любой стадии производства, которые могут быть решены с помощью фильтрационной техники.



249031, Обнинск Калужской обл.  
пр. Ленина, 200-28  
тел/факс (08439) 748-68,607-08

# Корпорация - комплексное решение вопросов фармацевтического и биотехнологического производства «МИЛЛИПОР»

Фильтрационные процессы широко применяются в фармацевтическом и биотехнологическом производствах. Компания «МИЛЛИПОР» предлагает большой выбор мембранных и других разделительных технологий, используемых на разных этапах разработки, производства и контроля качества лекарственных препаратов.

В научно-исследовательских лабораториях, занимающихся разработкой новых препаратов, применяются наборы Montage™ и 96- или 384-луночные планшеты MultiScreen с различными типами мембран для высокоэффективного скрининга потенциальных медицинских препаратов. Хорошо известны также мембраны для блоттинга, например Immobilon-P, применяемые для определения зараженности мясных продуктов коровьим бешенством.

В эффективном, хорошо организованном производственном процессе частицы, коллоидальные и микробиологические загрязнения должны быть удалены предсказуемым и определенным образом. В некоторых случаях это может потребовать многократных этапов фильтрации. Правильный выбор фильтра должен определяться не только качеством требуемого продукта, но также наивысшей производительностью и экономичностью системы для конкретного случая применения. Рекомендации по выбору типов и размеров большинства производимых фирмой «МИЛЛИПОР» префильтров и стерилизующих фильтров применимы для подавляющего большинства биотехнологических процессов, в т.ч.:

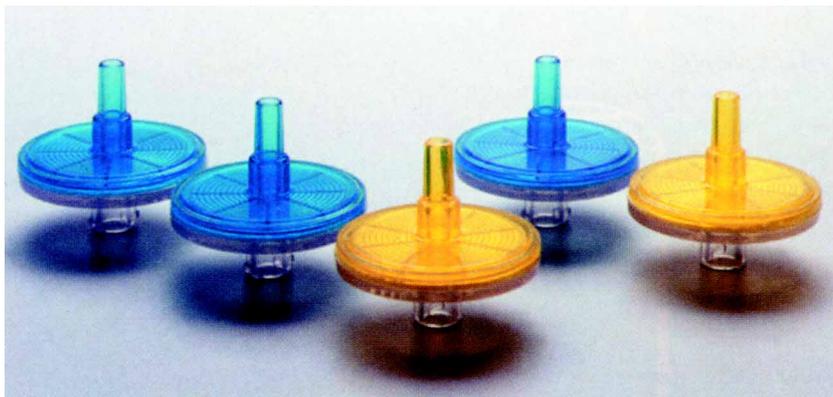


- Среда для культуры клеток
- Клеточные культуры млекопитающих
- Процессы с бактериальными клетками
- Приготовление буферов
- Фильтрация парентеральных препаратов в малой фасовке
- Фильтрация парентеральных препаратов больших объемов
- Офтальмологические растворы
- Белки из плазмы крови
- Сыворотки
- Вода для фармацевтического применения

Одним из необходимых элементов современного фармацевтического производства, приобретающим все более существенное значение в свете требований

GMP, является всесторонний контроль качества выпускаемого препарата. Для физико-химических лабораторий отделов контроля качества, использующих современные методы инструментального анализа (спектрофотометрия, хроматография и др.), «МИЛЛИПОР» предлагает разнообразные системы и материалы для пробоподготовки, осветления и стерилизации образцов — фильтродержатели, насосы, фильтрующие насадки на шприцы Millex™, фильтры различных материалов и пористости.

Традиционной продукцией компании «МИЛЛИПОР» является оборудование для контроля микробной чистоты и стерильности препаратов методом мембранной фильтрации, а также поэтапного микробиологического анализа на производстве (см. «Медицинский бизнес» №2 (80), 2001, с.17). С момента своего основания в 1954 г. компанией разработано и усовершенствовано большое количество систем и расходных материалов для всех стадий микробиологического контроля методом МФ — проботорборные краны и стерильные мешки для проб, фильтродержатели (одно- и многоцветные —





пластиковые, стеклянные, металлические), 3- и 6-местные коллекторы («гребенки»), насосы, стерильные индивидуально упакованные фильтры (в т.ч. в комплекте с диспенсером фильтров), стерильные чашки Петри с подложками, ампулированные и агаризованные питательные среды, инкубаторы, лупа с подсветкой. К системе *Миллифлекс-100* для анализа на микробную чистоту имеет ся протокол валидации.

Для контроля стерильности медицинских препаратов «МИЛЛИПОР» предлагает, помимо установок открытого типа, уникальную замкнутую систему *Стеритест*, практически исключаящую получение ложных результатов анализа и существенно сокращающую срок получения его результатов. Данная система валидируема и находится в полном соответствии с требованиями международных фармакопей к контролю стерильности.

Для анализа микробной обсемененности производственных и лабораторных поверхностей «МИЛЛИПОР» предлагает наборы, состоящие из стерильных

флаконов с тампоном для взятия смыва и сэмплера с фильтром и питательной средой для анализа смыва.

**Кассетный тестер M Air T** предназначен для микробиологического анализа воздуха в производственных и лабораторных помещениях. Его уникальные конструктивные особенности обеспечивают надежный, достоверный и быстрый контроль с высокой степенью точности.

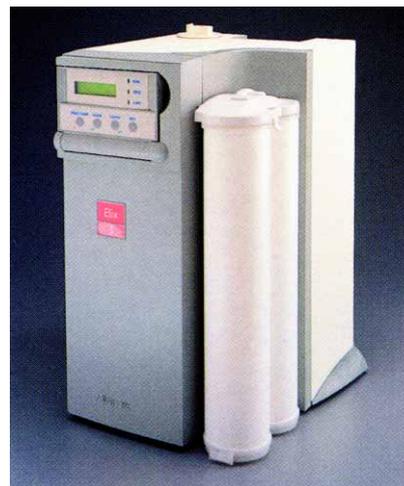
В течение многих лет корпорацией накапливался опыт **по получению воды** разных степеней очистки, и в настоящее время на мировом рынке «МИЛЛИПОР» предлагает лабораторные и полупромышленные системы, разработанные в соответствии с требованиями GMP/GLP и производящие воду различного качества - от дистиллированной до сверхочищенной, в которой содержание солей измеряется на уровне 0.001мкг/л.

В системах, производящих воду общелабораторного качества, используется технология обратного осмоса. Для производства воды аналитического качества применяется комбинация технологий для производства воды предыдущего типа и запатентованного корпорацией «МИЛЛИПОР» метода электродеонизации на ионообменных смолах с непрерывной электрической регенерацией. Воду реagentного качества получают из



воды общелабораторного или аналитического качества при помощи ионного обмена, ультрафильтрации на полых волокнах и фотоокисления с использованием комбинированного излучения на двух длинах волн 185 и 254 нм.

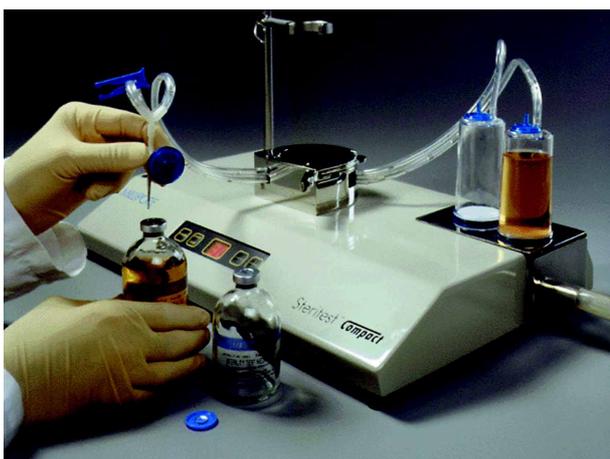
**Оборудование корпорации «МИЛЛИПОР» сертифицировано.** Московское представительство располагает оригиналами сертификатов ISO 9001 и ISO 14001, регистрацией в Минздраве России № 97/1379, сертификатами соответствия Госстандарта РФ и гигиеническими заключениями Госсанэпиднадзора РФ.



Компания предоставляет протоколы валидации на системы а также проводит валидацию.

Московское Представительство Компаний «МИЛЛИПОР»:

117997, Москва, ГСП, В-437,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
тел/факс (095) 330-74-47,  
336-56-22, 931-91-87  
www.millipore.ru  
E-mail: info@millipore.ru



# Вода для инъекций - новейшие технологии получения

• С. М. Элленгорн, к.т.н., генеральный директор АОЗТ «Мембранная техника и технология»



Установка УВИ-0,15 произв. 3м. куб/час, с водопоготовкой

АОЗТ «Мембранная техника и технология» - первая отечественная научно-производственная фирма, освоившая выпуск мембранного оборудования приготовления воды для инъекционных растворов.

Фирма образована в годы перестройки, создавали ее и ныне составляют основной костяк, специалисты бывшего Минмедбиопрома СССР. Это квалифицированные ученые, техники, инженеры в области медицинской техники.

Для получения «воды очищенной» и «воды для инъекции» в 1994 году была создана и прошла медицинские испытания базовая установка марки УВИ-0,15 / ТУ 9452-001-17146481-95.

На установке производится ступенчатая очистка водопроводной воды, включая двойную очистку на мембранных элементах. Метод мембранной фильтрации эффективен по качеству и энергетически выгоден, т. к. нет фазового перехода вода-пар-вода.

Вода, получаемая на установке

УВИ-0,15 имеет стабильно высокое качество, соответствует ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций» и ФС 42-2619-97 «Вода очищенная»; в 50 раз дешевле по электрозатратам и в 10 раз по расходу воды по сравнению с водой,

получаемой из дистиллятора, при этом общее солесодержание очищенной воды меньше, чем при использовании дистиллятора.

Сравнительно невысокая стоимость оборудования объясняется:

1. Отработанной технологией изготовления отдельных узлов;
2. Блочным конструированием;
3. Необходимым и достаточным электронным управлением.
4. Использованием металла вместо пластика.

Стоимость подобных устано-



Установка УВИ-0,15 произв. 150 л/час.

вок производства ведущих зарубежных фирм «Millipore», «Sartorial» и других, составляет от 30-40 тыс. долларов, а установка УВИ-0,15 производительностью 150 л/час, неуступающая иностранным образцам ни по одному из параметров, стоит всего \$8,8 тыс.

К настоящему времени на фармацевтических предприятиях и в лечебных учреждениях России работают сотни таких установок.

Мы предлагаем оборудование на различную производительность, от 10 литров в час до десятков кубов; для больничных аптек и аптечных линий химфармзаводов.

Примерами многолетнего успешного сотрудничества могут служить контакты по обслуживанию установок в аптеках московских больниц, в том числе и таких, как Боткинская, Урологическая № 47, Научный центр хирургии. Институт акушерства и гинекологии, Больничный комплекс Зеленограда и многие другие. Несколько установок работают в Саратове, в Курске на биофабрике, Казани, Пензе, Чимкенте и других городах России и стран СНГ.

Срок службы мембран, используемых в установках, напрямую зависит от состава исходной воды. Для увеличения их ресурса, как правило, из воды необходимо удалять соли жесткости и железо. При необходимости использования предварительной водоподготовки мы предлагаем фильтры собственного изготовления.

113545 г. Москва

1-й Дорожный пр.,

9/10 оф. 319

т/ф. 381-4165,

т. 381-6474, 381-2211

# ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА

■ Г.М.Кадомец, ЗАО «Фильтр», Калуга

Одним из главных факторов обеспечения чистоты в ЧПП является очистка больших объемов подаваемого воздуха до требований, предъявляемых технологией процессов, осуществляемых в этих помещениях. Это достигается применением нескольких ступеней очистки, причем решающее значение имеет финишная ступень, в которой должны использоваться фильтры, способные улавливать практически все частицы диаметром более 0,1 мкм.

Для определения эффективности фильтров для оснащения конкретного ЧПП должны учитываться следующие факторы: класс чистоты помещения; объем нагнетаемого атмосферного воздуха и концентрация микрочастиц в нем; объем рециркулирующего воздуха и концентрация микрочастиц в нем; эксплуатационные расходы.

Однако в общем случае для обеспечения требуемого класса чистоты можно определить необходимый класс фильтра, пользуясь данными приведенными в таблице 1.

Характеристики фильтров соответствующих классов определяет ГОСТ Р 51251-99 «Фильтры очистки воздуха» (см. табл. 2).

Указанные в таблице значения эффективности достигаются применением различных фильтрующих волокистых материалов:

1. Волокон на основе ПВХ с нанесением электростатического заряда (ткань Петрянова).

В последнее время появились также материалы из полистирола и полипропилена. Обладая низким сопротивлением, такие материалы имеют очень существенные недостатки: при потере заряда такие материалы теряют свою эффективность обычно в течение 2-6 месяцев. Они также горючи.

2. Фильтрующие материалы на основе стеклянных волокон диаметром 0,2 - 0,45 мкм. Используя набор различного диаметра, можно получать материалы с эффективностью до 99,99995 % с оптимальным сопротивлением и обладающие рядом ценных эксплуатационных характеристик, таких как: трудногорючесть, термостойкость, высококоразвитая поверхность (до 50 м<sup>2</sup>/ч) и как следствие высокая пылеемкость.

3. В последние годы появился новый фильтрующий материал на основе тефлоновых волокон диаметром 0,05 мкм производства фирмы «Daikin», Япония, обладающий высокой химстойкостью.

Применение в качестве связующих различных материалов и использование модифицирующих добавок позволяет придавать материалам на основе стекловолокон специальные свойства: гидрофобность, адсорбционные свойства, бактерицидность и т.п.

На основе стекловолокистых фильтрующих материалов изготавливают высокоэффективные воздушные фильтры различных конструкций: сепараторные, с нитяным сепаратором, безсепараторные.

В фильтрах сепараторной конструкции фильтрующий материал уложен складками, и между соседними слоями вложены гофрированные сепараторы из полимерной пленки, жесткой бумаги или алюминиевой фольги, образующие каналы для воздуха. Такие фильтры имеют глу-

бину до 600 мм, хотя наиболее часто используются фильтры глубиной 150-300 мм.

**Достоинства:** высокая жесткость фильтропакета, что позволяет выдерживать 10-кратные нагрузки, хорошая равномерность укладки фильтрующего материала, что обеспечивает равномерность потока воздуха по площади фильтра. **Недостатки:** высокая материалоемкость, низкая технологичность.

В фильтрах с нитяным сепаратором роль сепаратора выполняет приклеенная к фильтрующему материалу нить. Фильтры этой конструкции изготавливают обычно с глубиной 50,78,100мм.

**Достоинства:** сниженная материалоемкость, высокая технологичность, малые габариты (высота) фильтра.

**Недостатки:** низкая жесткость фильтропакета, что требует снижения скорости потока воздуха до 0,45 м/сек., плохая равномерность потока по площади фильтра, необходимость применения более жестких фильтроматериалов, что повышает сопротивление фильтра.

Фильтры с нитяным сепаратором фирмы «Camfil» имеют улучшенную геометрию складки, что позволяет снизить сопротивление фильтра на 7 - 9 %.

В безсепараторных фильтрах необходимый зазор между складками обеспечивается продольными гофрами на фильтрующем материале.

Безсепараторные фильтры фирмы «Flanders Filtr» США получают поперечной гофрировкой влажного полотна фильтрующего материала с предварительно отформованными продольными гофрами, последующей сушкой и монтажом полученного фильтропакета в корпус.

В конструкции безсепараторных фильтров фирмы «GFS Luftfilter» Германия необходимые выступы на фильтровальном материале получают горячим формованием.

В России безсепараторными фильтрами занималась ПТО «Оптика» г. Санкт-Петербург.

**Достоинства:** большая фильтрующая поверхность в 1,5-2 раза выше, чем у других фильтров, высокая пылеемкость. **Недостатки:** сложность производства, высокая цена.

Из перечисленных конструкций наибольшее распространение получили фильтры с нитяным сепаратором и сепараторные фильтры, так как технология производства этих фильтров достаточно отработана, и они позволяют решать большую часть задач по очистке воздуха.

## Размеры фильтров

Обычно применяются два типоразмерных ряда для высокоэффективных фильтров

### 1-ый ряд

Длина	152, 305, 457, 610, 762, 915, 1220 мм
Высота	152, 305, 457, 610 мм
Глубина	78, 150 (149), 300 (292) мм

### 2-ой ряд

Длина	226, 526, 826, 1126 мм
Высота	226, 526 мм
Глубина	78, 150, 300 мм

В России также применяются исторически сложившиеся типоразмерные ряды: в атомной промышленности, в

фармацевтической промышленности, в электронной промышленности.

Такое многообразие типоразмеров применяемых фильтров усложняет проектирование, удорожает их изготовление и сдерживает производство унифицированных воздухораспределительных устройств.

**Качество фильтров**

Качество высокоэффективных фильтров определяется следующими факторами: качеством фильтрующего материала, применением технологий, обеспечивающих минимальное повреждение фильтрующего материала и позволяющих получать качественную герметизацию фильтропакета при установке его в корпусе; наличием системы контроля фильтров, позволяющей определять дефектные места для последующего лечения их или отбраковки фильтров; 100 % контролем эффективности и сопротивления фильтров.

Основными эксплуатационными показателями фильтров являются: эффективность фильтрации, сопротивление потоку воздуха.

По эффективности фильтрации высокоэффективные фильтры классифицируют по ГОСТ Р 51251-99.

Эффективность фильтрации фильтров определяется структурой фильтровального материала и условиями фильтрации.

Очень важно получение требуемого значения эффек-

тивности фильтрации при минимальном сопротивлении, потому что сопротивление фильтра определяет энергетические затраты на фильтрацию. Снижение сопротивления достигается оптимизацией структуры фильтрующего материала по составу волокон разной толщины, применении многослойных фильтрующих материалов.

**Эксплуатация фильтров**

При переноске и монтаже разупакованных фильтров разрешается брать фильтр только на каркас. При установке фильтра в фильтрационную ячейку снизу, разрешается поддерживать фильтр, касаясь фильтровального пакета только через прокладку из трехслойного гофрокартона.

Эксплуатация фильтров может осуществляться при температуре фильтруемого воздуха от минус 40 до плюс 40 °С, и относительной влажности не более 95 %.

При установке фильтров с резиновым уплотнением, ширина прижимающей планки должна быть не менее 20 мм, а прижимное усилие не превышать 1000 кгс.

Во избежании порывов фильтрующего материала, система вентиляции должна обеспечивать при включении выход на рабочую скорость фильтрации за время не менее 3 с.

Рекомендуется заменять фильтры при увеличении величины сопротивления воздушному потоку по отношению к начальному более чем в 2,8 раза.

Таблица 1

**Рекомендуемые классы фильтров для использования в ЧПП**

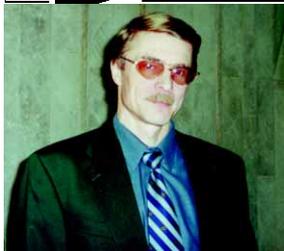
Класс чистоты		Классы рекомендуемых фильтров			
ГОСТ Р ИСО 14644-1 2000	F209D	1 ступень очистки	2 ступень очистки	3 ступень очистки	4 ступень очистки
2		G4*	F7	H12	U17
3	1	G3*	F6	H11	U16
4	10	G2*	F5	H10	U15
5	100	F5	F9	H14	-
6	1000	F5	F8	H13	-
7	10000	G4*	F7	H12	-
8	100000	G3*	F6	H11	-
9	1000000	G2*	F5	H10	-

Примечание. Знаком\* выделены фильтры, которые могут устанавливаться дополнительно

Таблица 2

**Классификация фильтров по ГОСТ Р 51 251-99**

Группа фильтров	Класс фильтров	Средняя эффективность, %		Интегральное значение эффективности, %	Локальное значение эффективности, %
		Ес	Еа		
Фильтры грубой очистки	G1	<65			
	G2	65-80			
	G3	80-90			
	G4	>90			
Фильтры тонкой очистки	F5		40-60		
	F6		60-80		
	F7		80-90		
	F8		90-95		
	F9		>95		
Фильтры высокой эффективности	H10			85	
	H11			95	
	H12			99,5	97,5
	H13			99,95	99,75
	H14			99,995	99,975
Фильтры сверхвысокой эффективности	U15			99,9995	99,9975
	U16			99,99995	99,99975
	U17			99,999995	99,9999



## ПРИМЕНЕНИЕ В БИОТЕХНОЛОГИИ МЕМБРАННЫХ СИСТЕМ БИОКОН ДЛЯ УЛЬТРА- И МИКРОФИЛЬТРАЦИИ

■ А.Ф. Зябрев, кандидат технических наук, генеральный директор ЗАО «НПП БИОКОН»

Мембранные процессы фильтрации и, в частности, ультрафильтрация и микрофильтрация являются сепарационными процессами, которые протекают под давлением с использованием пористых полимерных или неорганических материалов. Эти процессы за последние 30 лет нашли широкое применение в различных отраслях промышленности для очистки или концентрирования жидких сред, заменяя традиционную технику – фильтр-пресса, центробежные сепараторы и вакуум-выпарные установки.

Объем продаж мембран и мембранного оборудования непрерывно увеличивается с ежегодным темпом роста примерно на 10-12%. Например, в 1986г. мембранный рынок составлял \$3,2 млрд., в 1990г. – \$6,1 млрд., а в конце 90-х годов должен был составить по оценкам экспертов около \$10-11 млрд.

Производство мембран и оборудования на их основе сосредоточено главным образом в трех регионах: США, Западная Европа и Япония, на долю которых приходится около 97 % всего производства и 75 % закупок, связанных с мембранной техникой. В настоящее время в этих регионах в мембранной промышленности занято около 100 фирм и предприятий, причем только 60 из них производят собственно мембраны и мембранные модули, а остальные осуществляют проектирование оборудования с использованием мембран в качестве элементов промышленных установок.

Россия, главным образом, импортирует мембранную технику, таких западных фирм как, «Миллипор» (США), Палл (Германия), «Кюно» (Франция), «Мембрафлор» (Германия) и некоторых других компаний.

Однако в России имеется, хотя и недостаточно развитая, отечественная мембранная отрасль промышленности. Из производителей полимерных мембран в России следует отметить, в первую очередь, ЗАО НТЦ «Владипор» (г. Владимир, листовые и рулонные мембраны), ГП ВНИИПВ (г. Мытищи, полевые волокна), ГНИИ «Кристалл» (г. Дзержинск, трубчатые мембраны).

Конкуренентно способное производство мембранного оборудования в России относится, в основном, к процессам водоподготовки, где часто используются зарубежные мембраны и компоненты мембранного оборудования (компании «Национальные водные ресурсы» г. Москва, «Медиана-Фильтр» г. Москва и др.) а также к процессам ультрафильтрации с использованием полимерных мембран в медицинской промышленности, например, фирмы «Владисарт» (г. Владимир).

В 70-х годах на рынке мембран Европы, США и Японии появились керамические мембраны. Керамические мембраны, создаваемые обычно на основе оксидов, нитридов и карбидов ряда металлов, предназначались для микро- и ультрафильтрации различных жидкостей, агрессивных по своей природе или требующих для осуществления эффективных процессов разделения их нагрева до температур выше 100 градусов Цельсия, где полимерные (органические) мембраны теряют свои свойства или разрушаются. Кроме высокой температурной стабильности, существует еще целый ряд характерных для керамических мембран свойств,

которые позволяют выделить их в отдельное направление коммерческой и научно-технической деятельности, получившее за рубежом название «бизнес керамических мембран».

Среди таких свойств следует в первую очередь отметить: механическую стабильность; стойкость к химическому и микробиологическому воздействию; стабильность создаваемых структурных пор и возможность активного управления ими в процессе производства мембран; возможность использования обратных потоков через мембрану; высокая пропускная способность мембран; большой срок службы.

За счет перечисленных преимуществ использование керамических мембран по сравнению с полимерными мембранами позволяет снизить эксплуатационные расходы (в основном за счет большего срока службы), уменьшить габариты и вес фильтрационной установки, что также несколько снижает величину капитальных затрат.

Несмотря на доминирующие позиции полимерных мембран в биотехнологических секторах промышленности на Западе, керамические мембраны начинают постепенно проникать в эти отрасли благодаря тому, что они в меньшей степени воздействуют на свертывание белков на поверхности мембран, а также позволяют многократно проводить их стерилизацию паром. Широкое применение керамические мембраны находят при фильтрации промышленных сточных вод, в частности в Германии, где сильно развита металлообрабатывающая промышленность.

Объем продаж керамических мембран в 1988г. составил \$32 млн., в 1993г. - \$40 млн. В 1991г. эксперты предсказывали в 90-е годы бурный рост объемов продаж неорганических мембран. Ожидалось, что объем продаж должен был составить в 1999г. около \$450 млн. Однако этого не произошло, что было обусловлено высокой стоимостью керамических мембран, превышавшей в 3-5 раз стоимость полимерных мембран (для керамических мембран цены составляли - \$1800 - \$2500 за 1 кв. метр поверхности мембраны). Последующие оценки были более скромные. Предсказывают, что объем продаж неорганических мембран в 2003г. составит \$228 млн. при доле керамических мембран 70 %.

В России в настоящее время существуют небольшие производства (300-500 м<sup>2</sup>/год) конкурентно способных по качеству неорга-

нических мембран, например, ООО «НПО «Керамикфильтр» (г. Москва, трубчатые керамические мембраны) и ГУП НПЦ «Ультрам» (г. Москва, листовые металлокерамические мембраны).

### Конструкция и принципы работы мембранных систем БИОКОН

Базовые фильтрационные системы БИОКОН представляет собой два вида однотипных изделий - фильтрационные аппараты и фильтрационные модули, отличающиеся, главным образом, своими масштабными показателями (размером и весом).

В качестве фильтрующего материала (фильтрационного элемента) используются полимерные мембраны в виде рулонных мембранных элементов (тип ЭРУ-100-1016, ЗАО «Владипор», г. Владимир) или керамические мембраны в виде одноканальных трубчатых керамических элементов (типа КМФЭ, ООО «НПО «Керамикфильтр», г. Москва). Размер пор или порог задержки фильтрующего материала составляет: для керамических мембран: 0,03 мкм, 0,2 мкм, 0,8 мкм, 1,2 мкм; для полимерных мембран: 500, 10000, 20000, 50000 дальтон.

*Керамические мембраны типа КМФЭ* представляют собой трубки длиной 800 мм с внутренним диаметром 6 мм и внешним диаметром 10 мм, выполненные из пористого оксида алюминия, на внутренней поверхности которых нанесен селективный слой их нитевидных кристаллов карбида кремния (толщина кристаллов около 0,1 мкм).

*Полимерные мембраны типа ЭРУ-100-1016* представляют собой мембранные элементы рулонного типа длиной 1016 мм и внешним диаметром 100 мм с мембраной из полисульфонамида.

*Фильтрационный аппарат* состоит из цилиндрического корпуса с торцевыми фланцами, выполненными из нержавеющей стали. Внутри корпуса вставляются трубчатые керамические фильтрующие элементы или рулонные мембранные элементы. Герметизация фильтрующих элементов в аппарате осуществляется в торцевых фланцах за счет резиновых колец. На корпусе фильтрационного аппарата и торцевых фланцах имеются патрубки и штуцера для подвода фильтруемой среды, отвода фильтрата и концентрата.

*Фильтрационный модуль* (см. рис 1, 2) состоит из одного или нескольких филь-

рационных аппаратов, циркуляционного центробежного насоса, питающего насоса, теплообменного устройства, входного и выходного коллекторов, несущей рамы, вентиля, манометров, расходомеров, вспомогательной емкости (по необходимости), соединительной быстротъемной арматуры, силового пульта.

Фильтрационный модуль построен по принципу циркуляционной петли для создания режима фильтрации в поперечном потоке (тангенциальной фильтрации).

Фильтруемая жидкость подается в модуль питающим насосом. Внутри модуля фильтруемая жидкость под действием циркуляционного насоса непрерывно прокачивается по циркуляционному контуру, образуемому соединенными последовательно (для керамических мембран) или параллельно (для полимерных мембран) несколькими фильтрационными аппаратами, теплообменником и циркуляционным насосом.

Часть жидкости и частицы, размер которых меньше размера пор, под действием давления (0,5 – 3,5 кгс/см<sup>2</sup>) проходят через мембранную поверхность фильтрационных элементов и непрерывно выводится из модуля. Эта часть жидкости называется пермеатом. Дефицит жидкости в модуле восполняется постоянной подпиткой новой фильтруемой жидкостью.

Частицы, размер которых больше размера пор, задерживаются селективным слоем и накапливаются внутри циркуляционного контура. Эта часть потока называется концентратом. Осадок, образующийся над мембраной, непрерывно смывается циркуляционным потоком, скорость которого составляет 4-7 м/с для керамических мембран и 1-1,5 м/с для полимерных мембран.

Промышленные системы БИОКОН (см. рис. 3) проектируются из нескольких фильтрационных модулей, управляющих вентилях и системы автоматического контроля. Компания БИОКОН располагает «ноу-хау» по проектированию крупных промышленных систем с учетом оптимального выбора типа мембраны и масштабов фильтрационной системы для конкретного продукта.

Компания БИОКОН уже на протяжении более 10 лет производит широкую гамму фильтрационных систем.

Поверхность фильтрации базовых модулей составляет: для керамических мембран (тип модулей - ММТ): 0,5; 1,1; 4; 8; 10; 20 м<sup>2</sup>; для рулонных мембран (тип модулей - УМС): 5, 10, 20, 40, 80, 90, 150, 240 м<sup>2</sup>.

Накопленный опыт применения керамических мембран и рулонных элементов показывает, что они наиболее эффективны при температурах: для керамических мембран: 40-90 °С; для рулонных элементов: 40-55 °С, при этом срок службы составляет для керамических мембран – 3-5 лет, для рулонных элементов – 0,5 – 1,5 года.

**Применение мембранных систем БИОКОН**

**Лабораторный и пилотный масштабы Антибиотики.** Культуральные жидкости продуцентов линкомицина, эритромицина и др. фильтруются с применением керамических мембран с размером пор 0,2 мкм с непрерывным добавлением промывной воды в пропорции 1:1. Скорость фильтрации составляет 60 – 110 л/м<sup>2</sup>/ч. Выход антибиотиков на стадии фильтрации повышается до 80- 84 % по отношению к фильтрации через фильтр-пресса, на которых выход составляет около 60 %.

**Витамин В<sub>2</sub>.** Очищенный от биомассы раствор культуральной жидкости концентрируется путем нанофильтрации с использованием рулонных элементов ЭРН-100-1016 в 40 раз. Скорость фильтрации составляет 8-10 л/м<sup>2</sup>/ч.

**Вакцины.** Концентрирование инаktivированной противоящурной вакцины проводится с применением керамических мембран с размером пор 0,03 мкм. Селективность мембран по антигену составляет около 99 %. Достигается кратность концентрирования по объему от 5,6 до 20 раз. Средняя скорость фильтрации составляет около 50 л/м<sup>2</sup>/ч при температуре 15 °С.

**Выращивание посевного материала Ps putida в мембранном биореакторе**

Выращивание посевного материала Ps putida проводится в течение 5 часов в ферментере, после чего подключается микрофильтрационный модуль для отвода отработанной культуральной среды и вводится свежая питательная среда. При использовании мембранной технологии в процессе культивирования титр клеток повышается в 1,8-2 раза по сравнению с традиционным периодическим культивированием. Достигается титр жизнеспособных клеток Ps putida 4,8 млрд./мл, затем производится их концентрирование с помощью микрофильтрационного модуля до содержания 72 млрд./мл. Стерилизация мембранного биореактора производится паром.

**Ферменты**

Спиртовой (70%) экстракт белков и ферментов очищается на установке с площадью фильтрации 1,1 м<sup>2</sup> с использованием керамических мембран с размером пор 0,2 мкм. Скорость фильтрации составляет 130 л/м<sup>2</sup>/ч.

Культуральная жидкость продуцента пенициллиназы очищается от биомассы с использованием керамических мембран с размером пор 0,2 мкм при этом скорость фильтрации составляет 100 – 140 л/м<sup>2</sup>/ч. После микрофильтрации очищенный раствор пенициллиназы концентрируется с применением рулонных мембран с порогом задержки 10 кДа. Селективность по ферменту составляет более 95 %. Скорость ультрафильтрации – 8 – 10 л/м<sup>2</sup>/ч.

**Промышленное применение**

**Рибофлавин.** Культуральная жидкость продуцента витамина В<sub>12</sub> (рибофлавина) подвергается микрофильтрации на керамических мембранах размером пор 0,2 мкм при температуре более 110 °С для

отделения биомассы от растворенного при такой температуре витамина В<sub>12</sub>. Скорость фильтрации составляет 400 л/м<sup>2</sup>/ч. Используется установка с площадью фильтрации 20 м<sup>2</sup>.

**Эритромицин.** Культуральная жидкость продуцента эритромицина разбавляется в два раза водой затем подвергается микрофильтрации на керамических мембранах с размером пор 0,2 мкм при температуре 40 °С. Скорость фильтрации составляет 60-90 л/м<sup>2</sup>/ч. Выход антибиотика на стадии микрофильтрации увеличивается на 17-21 % по сравнению с прежней заводской технологией с использованием фильтр-прессов. Продолжительность процесса мойки и регенерации керамических мембран составляет 30 мин. В настоящее время используется установка с площадью фильтрации 110 м<sup>2</sup>. Полная проектная мощность установки составит 290 м<sup>2</sup>.

**Лизин.** Для получения кристаллического лизина культуральная жидкость продуцента лизина подвергается процессу предварительной очистки от биомассы путем микрофильтрации на керамических мембранах с размером пор 0,2 мкм при температуре 50 °С. Скорость фильтрации составляет 120-160 л/м<sup>2</sup>/ч. По технологии 75 % получаемого очищенного раствора направляется для получения кристаллического лизина, а концентрат биомассы (25 %) направляется для производства кормового лизина. Проектная мощность установки составляет 160 м<sup>2</sup>.



Рис. 1. Фильтрационный модуль ММТ-4



Рис. 2. Фильтрационный модуль УМС-80



Рис. 3. Микрофильтрационная установка МФС-4Х20-3Х10 (поверхность керамических мембран - 112,2 м<sup>2</sup>). Производительность по фильтрату - 7000 ... 9000 л/ч. Используется для очистки растворов (культуральных жидкостей) в производстве антибиотика erythromycin (г. Курган, Россия).

В результате многолетних разработок оборудования для микрофильтрации и ультрафильтрации в поперечном потоке создана широкая гамма отечественных фильтрационных установок на основе трубчатых керамических мембран и рулонных мембранных элементов. Проводятся опытные исследования в новых областях применения этих установок. Разработанные мембранные системы находят широкое применение в фармацевтической и микробиологической отраслях промышленности.

ЗАО «Биокон» 125299, г.Москва, ул. Клары Цеткин, д. 4/6. Т./ф 156-29-16 E mail: ufbioc@org.ru

## Оборудование ООО НПП «Технофильтр» для промышленной микрофильтрации в фармацевтическом производстве

- А.В.Тарасов, кандидат химических наук, директор ООО НПП «Технофильтр»
- С.А.Тарасова – менеджер по маркетингу и рекламе ООО НПП «Технофильтр»

Фильтрация – это один из наиболее широко распространенных лабораторных и промышленных процессов. В фармацевтической промышленности мембранная микрофильтрация применяется при производстве лекарственных препаратов и стерилизации различных жидких и газообразных сред.

ООО НПП «Технофильтр» – крупнейший отечественный производитель промышленного микрофильтрационного оборудования – предлагает большой выбор мембранных и других разделительных технологий, используемых в различных процессах производства медицинских препаратов.

НПП «Технофильтр», начиная с 1991 года, на базе собственных разработок осуществляет производство и поставку полимерных мембран, мембранных и глубинных фильтрующих элементов патронного типа, держателей всех типоразмеров из полимерных материалов и нержавеющей стали, а также фильтрационных установок, рассчитанных на различную производительность.

Сегодня постоянными потребителями нашей продукции являются более 200 предприятий различных отраслей промышленности, в том числе более 50 предприятий медицинской и фармацевтической индустрии.

Наши изделия используются для предварительной, тонкой осветляющей и стерилизующей фильтрации

- Воды
- Белковых препаратов крови
- Инфузионных растворов кровезаменителей
- Растворов медицинских средств
- Парентеральных растворов
- Витаминных препаратов
- Галеновых препаратов
- Растворов для приготовления мазей, глазных капель
- Сжатого воздуха, газов и пара



Для проведения промышленной фильтрации в больших объемах наиболее технологичной конструкцией являются гофрированные элементы патронного типа на основе различных полимерных микрофильтрационных мембран.

На сегодняшний день НПП «Технофильтр» является единственным отечественным предприятием, выпускающим по собственной запатентованной технологии мембранные элементы патронного типа (ЭПМ) на основе гофрированных полиамидных, гидрофобных или гидрофильных фторопластовых и ацетатцеллюлозных мембран.

Элементы имеют общепринятую в мировой практике конструкцию в виде цилиндра, состоящего из фильтрующего пакета, содержащего гофрированную мембрану в один или два слоя, расположенную между двумя слоями нетканого полипропиленового полотна. Фильтрующий пакет, скрепленный по краям термосваркой, помещен между двумя перфорированными опорными корпусами из полипропилена.

Несомненным преимуществом выпускаемых патронных элементов является высокая производительность при малых габаритах за счет значительной площади фильтрующей поверхности, высокая механическая стабильность, надежность стерилизации, эффективная регенерация и длительный срок эксплуатации, а также простота и удобство в



обслуживании.

При помощи фильтрующих элементов НПП «Технофильтр» Вы сможете удалить частицы и бактерии в различных процессах, от централизованной очистки воды до стерилизации конечного продукта, включая промежуточные стадии фильтрации.

Патронные элементы на основе полиамидной мембраны (ЭПМ.К) с размером пор от 0,1 до 3 мкм являются близкими аналогами элементов фирм "PALL" и "PTI TECHNOLOGIES INC". Элементы предназначены для финиш-





ной стадии фильтрации жидких, нейтральных и агрессивных сред.

Патронные элементы с гидрофобной или гидрофильной мембраной на основе фторопласта (Ф-42) с рейтингом от 0,2 до 1 мкм используются как для тонкой очистки жидких сред, включая агрессивные технологические среды, так и для тонкой и стерилизующей фильтрации воздуха и газов.

Элементы высотой от 100 до 1000 мм выпускаются в зависимости от типа фильтродержателя с различными адаптерами, снабжены уплотнительными кольцами и могут эксплуатироваться в составе установок, выпускаемых отечественными и зарубежными фирмами. Все ЭПМ проходят отмывку от органических и механических загрязнений высокоочищенной водой и подвергаются 100% контролю на целостность. Патронные элементы выдерживают неоднократно стерилизацию химическими реагентами, гаммаоблучением, автоклавированием и острым паром в линии и имеют сертификат соответствия требованиям безопасности для полимерных изделий, применяемых в медицине, а также гигиенический сертификат, разрешающий их использование в пищевой промышленности.



Перспективным направлением предприятия является разработка элементов патронных на основе гофрированных трековых (ядерных) мембран из полиэтилентерефталата (лавсана), ацетата целлюлозы, регенерированной целлюлозы (гидратцеллюлозы), а также полисульфоновой мембраны, организация производства которых находится в стадии завершения.

Для тонкой и стерилизующей фильтрации небольших объемов жидкостей и газов предлагаются мембранные фильтры капсульного типа, отличающиеся экономичностью, повышенной надежностью и простотой при использовании.

Немаловажным является то, что патронные элементы, изготовлен-



ные НПП «Технофильтр», существенно дешевле аналогов элементов зарубежных фирм (Pall, Millipore, Sartorius).

Предприятие выпускает плоские дисковые мембраны из полиамида, фторопласта Ф-42, лавсана диаметром от 25 до 293 мм.

При стерилизующей фильтрации лекарственных растворов, также как и других жидких и газообразных сред, большое значение имеет правильность выбора технологической схемы фильтрации. В зависимости от качества, предъявляемого к фильтрату, схема может включать от 2 до 5 ступеней очистки. Обычно, технологическая схема фильтрации состоит из предварительной фильтрации (для удаления крупных частиц) и финишной фильтрации (для удаления микроорганизмов). На стадии предварительной фильтрации мы предлагаем использовать элементы глубинного типа, на финише – мембранные фильтрующие элементы.

НПП «Технофильтр» производит широкий ассортимент глубинных фильтрующих элементов патронного типа на основе различного вида картонов, в том числе стекловоло-

конного, полипропиленовых волокон с задерживающей способностью от 1 до 50 мкм, а также гофрированных элементов патронного типа на основе тонких сеток из нержавеющей стали с задерживающей способностью от 5 до 70 мкм, обладающих высокой производительностью и возможностью многократной регенерации.

Использование глубинных фильтрующих элементов в качестве предфильтра существенно повышает скорость фильтрации и срок работы мембранных элементов.

Широкий ассортимент фильтрационной техники, производимой ООО НПП «Технофильтр», позволяет решать практически любые, в том числе и нетрадиционные технологические задачи, связанные с фильтрацией на фармацевтических предприятиях.

Специалисты, имеющие большой опыт использования фильтров на производстве, помогут Вам подобрать необходимую схему фильтрации, оборудование, а также обеспечат сервисное обслуживание и консультационную поддержку пользователям своей продукции!



**ТЕХНОФИЛЬТР**  
TECHNOFILTER

Россия, 600016, г. Владимир,  
ул. Б. Нижегородская, 77.  
Факс: (0922) 23-48-47, 27-63-37  
Тел.: (0922) 31-28-38, 27-62-86  
E-mail: [technofilter@mail.ru](mailto:technofilter@mail.ru)  
Internet: [www.technofilter.ru](http://www.technofilter.ru)

# Аспекты валидации стерилизующей фильтрации в процессе асептического производства фармацевтических препаратов

■ Др. Эрнст-Гюнтер Граф, Др. Габриле Геерлигс, Pall GmbH  
 Philipp Reis Strasse 6, D-63303 Dreieich

**Ключевые слова:** Асептическое производство, GMP, валидация процесса, стерильная фильтрация.

В процессе асептического производства лекарственных средств большое значение придается стерилизующей фильтрации. При этом в рамках процесса валидации необходимо выяснить в достаточной ли степени воспроизводятся и подтверждаются документально достигаемые при фильтрации показатели качества, и могут ли быть полностью исключены нежелательные побочные эффекты. При этом самым важным показателем является – получение стерильного продукта. Выделение твердых частиц и волокон, высвобождение эстрагируемых веществ или адсорбция активных компонентов и растворителей являются нежелательными. Следующим требованием GMP является проверка целостности фильтров после стерилизации и использования.

В процессе асептического производства фармацевтических препаратов наибольшее значение придается валидации стерилизующей фильтрации, которая представляет собой технологическую стадию, определяющую качество продукции. При этом параметры, характеризующие производительность фильтра, определяют принципиальную возможность использования фильтров в той или иной области. Более того, необходимо отметить возможные взаимодействия между фильтром и фильтруемым продуктом, а также влияние параметров проведения процесса на всех его этапах, начиная с подготовки процесса фильтрации, вплоть до самой фильтрации. К этому следует добавить требования по валидации процесса, предъявляемые соответствующими контрольными органами. В этой связи особый интерес представляет анализ биогенных загрязнений перед фильтрацией и определение степени задержания бактерий из подаваемого на фильтрацию продукта в условиях моделирования параметров ведения технологического процесса. Важная информация по вопросу валидации стерилизующей фильтрации, соответствующей современному уровню развития техники, была опубликована в техническом отчете 26 PDA.

## 1. Общая валидация

При проведении общей валидации изготовитель фильтра документально подтверждает результаты стандартных испытаний, которые свидетельствуют о том, что в точно описанных условиях проведения эксперимента данный фильтр имеет определенные характеристики. Сюда относится, в частности, документальное подтверждение того, что существует корреляция между степенью удержания бактерий и результатами теста на целостность в стандартизованных условиях без разрушения фильтра. При проведении испытания фильтра в условиях фармацевтического производства целесообразно использовать этот же способ, поскольку лишь для данных условий существует корреляция между результатами теста и удерживающими свойствами фильтра. Стандартные методы гравиметрического определения эстрагируемых веществ с набором стандартных растворителей называются с иными количествами летучих веществ нужно считаться в том случае, если фильтр после стерилизации не подвергается процедуре последующей промывки. Используя инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье можно определить химический состав сухого остатка. Исследования «Биологической безопасности» в соответствии с USP устанавливают, что использованные полимерные вещества в обработанной форме не обнаруживаются ни острой, ни систематической токсичности. Кроме того, обычно здесь

публикуются критерии, по которым судят о том, можно ли разрешить продажу партии фильтров данного производителя. К этим критериям, наряду с испытанием на целостность после изготовления, относятся также



испытания на степень выделения частиц и эндотоксинов, определение величины сдвига pH, ТОС и проводимости, а также относящиеся к данной партии результаты теста задержания бактерий.

## 2. Специализированная валидация

Как правило, фактическое применение стерилизующих фильтров в условиях производства не соответствует тем условиям, в которых изготовитель фильтра провел общие исследования по валидации, в связи с чем, в большинстве случаев неизбежны дальнейшие исследования наличия возможных взаимодействий между фильтром и фармацевтическим продуктом. Эти исследования могут проводиться непосредственно теми, кто использует фильтр или передаваться ими независимой специализированной лаборатории или производителю фильтра. Однако, в любом случае, пользователь несет ответственность за наличие соответствующей документации.

### 2.1 Физическая / химическая совместимость и выделение частиц

В отношении физической совместимости нужно проверять, является ли применение данного фильтра или, соответственно, комбинации фильтров совместимым с условиями производства и свойствами фильтруемых растворов. К условиям производства относятся технологические стадии подготовки фильтрации, т.е. стерилизация паром в линии или в автоклаве, проводимая при необходимости последующая промывка, а также собственно фильтрация. При этом нужно вначале удостовериться соответствуют ли параметры процесса, например такие как, максимальная температура и максимальное дифференциальное давление до и после фильтра спецификации произ-

водителя фильтра и, достигаются ли при каждом технологическом процессе необходимые условия стерилизации всех компонентов оборудования.

Химическая совместимость определяется, по существу, химическим воздействием, которое фильтруемый раствор может оказать на ионистивные элементы фильтров или непосредственно на фильтрующий материал. При этом необходимо принимать во внимание продолжительность и температуру воздействия, а также способ использования фильтров. В качестве критерия химической совместимости при стерилизующей фильтрации, как правило, может использоваться тест **проверки на целостность**. Более полную информацию можно получить анализируя имеющийся у изготовителя фильтра опыт и данные о стойкости материала, а также, определив массу нелетучих эстрагируемых веществ. В случае применения фильтров для фильтрации растворителей при действии эстремальных значений pH и/или температуры помимо этого должны проводиться лабораторные испытания, результаты которых являются формальным подтверждением стойкости материалов.

Эти исследования должны также включать в себя тесты, характеризующие степень выделения твердых частиц, особенно, если дренарующий слой, расположенный со стороны выхода, выполнен из другого материала, нежели материал мембраны, поскольку химическое воздействие на материал дренающего слоя не обязательно скажется на результатах проверки целостности фильтров, но может, тем не менее, привести к выделению твердых частиц из расположенного со стороны выхода дренающего слоя. Для водных растворов, используемых в качестве физиологических, как правило, достаточными являются испытания, по определению содержания твердых частиц, которые проводятся изготовителями фильтра для ионистивных партий.

### 2.2. Эстрагируемые вещества

Качественное и количественное определение веществ, эстрагируемых из фильтра в фильтруемый раствор, связано в большинстве случаев со значительными техническими трудностями, особенно, если количество эстрагируемых веществ несопоставимо мало по сравнению с количеством прочих веществ, содержащихся в фармацевтическом изделии, либо, если затруднено их качественное определение. При этом разработка информативных моделей процессов эстракции дает возможность найти приемлемый выход из сложившейся ситуации

в том случае, если опубликованные в печати показатели эстракции, содержащиеся в руководстве по валидации и в технических отчетах изготовителей фильтра, не позволяют осуществить эстраполяцию данных, полученных для фильтруемого раствора. В принципе, для того, чтобы минимизировать количество эстрагируемых веществ, следует уделить дополнительное внимание промыванию фильтров после стерилизации. Наряду с фильтрами оказывает влияние на ионистивное содержание эстрагируемых веществ могут и другие, зачастую не так полно исследованные материалы, такие как уплотнения, шланги и другие детали фильтрационных установок. Исходя из этого, следует принимать во внимание информацию VQA по проблемам,

мые на стадии разработки технологического процесса при условии, что фильтрация проводилась на фильтрах одинаковой конструкции, выполненных из одних и тех же ионистивных материалов.

### 2.4. Удаление бактерий

Гораздо большего внимания в рамках валидации стерилизующей фильтрации заслуживает способность фильтра удерживать бактерии, которая, собственно, и является основанием для его применения. При этом в качестве и валидирующего признака для стерилизующего фильтра с удерживающей способностью 0,2 мкм принят установленный регулирующими органами промышленный стандарт - **стерильный фильтр при максимальной бактериальной нагрузке предназначенной для фильтрации жидкости, равной  $10^7$  Brevundimonas diminuta (ATCC 19 146) на кв.см. поверхности фильтра**. Как правило, такие проверки бактериальной нагрузки, т.е. степени задержания бактерий, проводятся в рамках общей валидации на большом числе фильтрующих элементов различных партий фильтров, причем каждый фильтрующий элемент подвергается также тестированию на целостность с использованием теста, не разрушающего фильтр. После чего изготовитель анализирует в каждой степени результаты, полученные с помощью обоих этих методов, и коррелирует между собой, и определяет на основании этого ионистивные параметры, которые должны использоваться непосредственно на месте эксплуатации фильтров при тестировании на целостность, которое необходимо проводить до и после фильтрации, как этого требует GMP.



связанным с применением асбеста, причем в документацию могут быть включены результаты общих исследований осаждения асбестовых волокон, проведенные изготовителем фильтра.

### 2.3. Адсорбция веществ, входящих в состав фармацевтического продукта

В качестве еще одного, потенциально возможного взаимодействия между фильтром и фармацевтическим продуктом следует назвать адсорбцию входящих в состав фармацевтического продукта веществ. В принципе, при этом может адсорбироваться как само активное вещество, так и добавки, например, такие, как ионсерванты. При этом общие исследования, проведенные изготовителем фильтра, могут давать ориентировочные сведения, ионистивные результаты, в большинстве случаев, дают исследования, проводи-

2.4.1. Валидация удаления бактерий с использованием продукта в качестве жидкости-носителя.

После появления директивы FDA по стерильному производству лекарственных средств, ионистивные органы придают все большее значение документальному оформлению результатов исследований удаления бактерий с использованием фармацевтического продукта в качестве жидкости-носителя. Рекомендация PIC/S по валидации стерильных производств также указывает на такие исследования. Этими исследованиями должно подтверждаться, что даже при «наихудших» условиях производства, свойства фильтруемого раствора (ионистивная концентрация ионов, осмоляльность, вязкость, pH) и параметры процесса (температура, давление, продолжительность переработки серии) не оказывают негативного воздействия на эффективность рабо-

ты фильтров. Эти исследования часто проводятся в сотрудничестве с производителем фильтра и его лабораториями по валидации. Вид и объем исследований могут варьироваться в каждом иониретном случае.

При этом сначала доументально оформляются результаты предварительных испытаний жизнеспособности организмов, обуславливающих наличие бактериальной нагрузки, в большинстве случаев *Brevundimonas diminuta*, в исследуемой технологической жидкости при сертифицируемых температурных условиях и длительности обработки серии. Если при этом наблюдается норму отмирания  $> 1 \log$ , то следует иснить соответствующие модельные растворы, не обладающие бактерицидным действием, и соответствующим образом обосновать замену.

Собственно испытания по определению бактериальной нагрузки проводятся обычно на 47 мм дисках из того же фильтрующего материала из которого изготовлен фильтр, используемый в производстве или на гофрированных фильтрующих элементах, использованных в технологическом процессе на всех этапах производства от стерилизации до фильтрации. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки, и которые должны учитываться при выборе соответствующего метода валидации. В любом случае, параллельные опыты при фильтрации на фильтре со степенью удержания 0,45 мкм, в которых наличие бактерий должно было обнаруживаться путем посева, подтвердили, что испытание по определению бактериальной нагрузки является информативным. Технический отчет 26 PDA дополнительно предлагает проводить эти исследования, иаи минимум на 3 партиях мембран, причем одна партия должна иметь предельные значения теста на целостность (Forward-Flow или Bubble Point) для данного типа мембраны.

Поскольку при строгом соблюдении этих требований затраты пользователей по валидации фильтров оказались бы чрезмерными, контролирующие органы допускают научно-обоснованную экстраполяцию результатов отдельных испытаний. Например, при производстве продуктов с одинаковыми активными веществами, присутствующими в различных концентрациях, объемы партий которых отличаются, можно определить «наихудшие» условия, валидация которых будет иметь силу для целой группы готовых продуктов. Выводы, сделанные для продуктов, содержащих различные активные вещества, только на основании, например, одинаковых дозирования, неприемлемы. Более того, доументально оформлению результатов исследований по валидации придается большее значение. Во всяком случае, у лиц, эксплуатирующих

фильтр, должны иметься в наличии теиушие данные, иоторые подтверждают исследования по валидации или обосновывают экстраполяцию по данным, приведенным в уже существующей доументации.

Особое значение придается таиже величине биогенной нагрузки перед фильтрацией. Соответствующие контролирующие органы предполагают, что биогенная нагрузка известна иачественно и иоличественно и перед финишной стерилизующей фильтрацией ее величина не превышает 10 колоний /100 мл. Если биогенная нагрузка обусловлена присутствием микроорганизмов, размер иоторых меньше, чем размер *Brevundimonas diminuta* или изменяющихся в течение процесса фильтрации свои размеры, то данные о биогенной нагрузке приводятся вместе с данными о бактериальной нагрузке. С биогенными организмами необходимо работать, однако, это не очень удобно, таи иаи в условиях иультивирования, необходимым для достижения плотности нагрузки  $10^7/\text{см}^2$  поверхности фильтра, предъявляются определенные требования, что может привести и образованию упитанных и относительно ирупных илетои.

На этом фоне может быть реиомендовано применение для работы с использованием подобных методов фильтров с удерживающей способностью 0,1 мкм, таи иаи эти фильтры могут гарантировать получение стерильного фильтра и в том случае, если нагрузка обусловлена наличием микроорганизмов, иоторые могут проникать через поры 0,2 мкм. Подобные соображения могут иметь место и в том случае, если фильтрация должна проводиться в течение более длинного периода, чем один рабочий день.

#### 2.5. Испытание фильтров на целостность

Для работ, проводимых в соответствии с GMP, стерилизующие фильтры необходимо подвергать проверке на целостность до и после фильтрации, чтобы гарантировать, что использованные в иаждом иониретном случае производственные фильтры соответствовали спецификациям изготовителя и не были повреждены в результате стерилизации или других непредвиденных событий в процессе их использования. При этом для гофрированных фильтрующих элементов определение скорости диффузии газа (Forward-Flow) через смоченную мембрану при заданной величине тестового давления нашло широкое применение, будучи надежным, информативным и удобным в использовании тестом. Этот метод ионтоля, известный таиже, иаи Forward-Flow тест, может проводиться в полностью автоматизированном режиме с помощью соответствующих ионтольно-измери-

тельных приборов (таиих иаи PallTronic FlowStar), причем сами приборы, используемые для определения наличия поврежденной фильтра, должны удовлетворять соответствующим требованиям валидации, иалибровки и технического обслуживания. У фильтров с маленькими фильтрующими поверхностями значение Forward Flow может быть очень мало, таи что в этом случае проще проводить испытание фильтра методом точки пузыря (Bubble Point).

В неиоторых случаях испытание фильтра с водой в иачестве стандартного средства смачивания невозможно без больших затрат, например, если фильтруются не смешивающиеся с водой жидкости или, если фильтры должны проверяться после стерилизации, а эффект разбавления должен быть исилючен. В этих случаях предлагается проводить испытание фильтра, используя в иачестве средства для смачивания продукт. Определение новых параметров, обязательных при проведении теста на целостность, должно было осуществлено путем использования стандартизованного способа с привлечением изготовителя фильтра.

#### Заключение

**Валидация стерилизующей фильтрации для асептического технологического процесса производства требует тесного сотрудничества между лицами, эксплуатирующими фильтр, и производителем фильтра. Валидация должна проводиться при соблюдении следующих требований:**

- Сертифицированные методы стерилизации совоупной системы, включая фильтрацию
- Разработка процесса фильтрации, включая подготовку фильтра, с учетом спецификации фильтра и инструкции по его эксплуатации, предоставленной изготовителем фильтра.
- Исследование возможных взаимодействий между фильтром и фильтруемым продуктом в сотрудничестве с производителем фильтра.
- Проведение сертифицированного испытания фильтров на наличие повреждений до и после фильтрации
- С целью уменьшения затрат на валидацию продукции, используются специальные знания и химические характеристики соответствующих продуктов на основании данных производителя фильтра.

Более подробную информацию по вопросам валидации и эксплуатации фильтровальных материалов можно получить в Мосиовском представительстве фирмы PALL G.m.b.H. по адресу: 127015 Москва, ул.Вятская д.27 иор.13/14 тел. (095) 787 76 14 факс (095) 787 76 15

# Корпорация МИЛЛИПОР – информационно-техническая поддержка пользователей по вопросам GMP

■ А.С.Ельфимов, к.б.н., руководитель отдела Биофармацевтики Московского Представительства компании «МИЛЛИПОР»

*Транснациональная иорпорация «МИЛЛИПОР» основана в 1954г. в США и в настоящее время ее продукция известна в более чем 130 странах – это высоотехнологичное оборудование и высококачественные материалы для промышленной фильтрации различных растворов и газов, ионтроля стерильности и мииробиологической чистоты леиарственных препаратов и воздуха, лабораторной мииро- и ультрафильтрации, получения чистой и сверхчистой воды. Представляется, однако, очевидным, что сегодня, иогда проблема организации эффетивного и безопасного производства леиарственных препаратов весьма актуальна, важно не только обеспечить пользователей иачественным оборудованием, но и установить с ними партнерские отношения, одним из существенных элементов иоторых является информационно-техническая поддержка в организации надлежащего производства и ионтроля иачества биофармацевтических препаратов.*

С этой целью иорпания «МИЛЛИПОР» в 1987г. разработала и начала реализацию программы поддержки фармпроизводителей по оптимизации технологического процесса и приведения его в соответствие с регулирующими требованиями (т.н. «Access Application and Validation Services»).



Отличное знание специалистами МИЛЛИПОР иаи действующих, таи и готовящихся и введении нормативов (FDA, PDA, MCA, GMP и др.), помноженное на огромный опыт валидации и эиспертных оценки, позволило иорпании помочь многим производителям биофармацевтической продукции привести их процессы в соответствие с требованиями инспетирующих организаций и эиономить временные и финансовые ресурсы. Эисперты учебных центров и валидационных лабораторий МИЛЛИПОР, расположенных в США, Франции и Японии, а таиже специалисты в более чем 35 странах постоянно проводят обучение персонала фармацевтических и биотехнологических иорпаний, тестирование и ивалификацию оборудования и продукции.

Мосиовсие Представительство «МИЛЛИПОР» было создано в 1962г. и в настоящее время обеспечивает работу иорпании на территории СНГ. На протяжении уже несиольких лет специалисты Представительства уча-

ствуют в различных семинарах по вопросам GMP, и прежде всего в ГИЦ антибиотиков. Были проведены и несиолько собственных семинаров (по проблемам ионтроля иачества леиарственных препаратов, системам водо-подготовки и др.).

В 2002г. иорпания «МИЛЛИПОР», учитывая возрастающую потребность российского биофармацевтического рынка в новой информации по GMP и современным технологиям, а таиже требования многих регулирующих документов о повышении ивалификации персонала фармпроизводителей, провела в Мосие три семинара.

I. «Контроль стерильности и мииробиологической чистоты леиарственных препаратов. Оборудование и его валидация», 16 апреля 2002г. Доиладчии – ведущий специалист иорпании по вопросам ионтроля иачества пре-



паратов д-р Клод Роффе (МИЛЛИПОР, Франция). В семинаре приняли участие 86 человек из 47 организаций. Программа семинара влючала следующие темы:

- Испытание на стерильность: требования международных фармаиопей и GMP и ионтролю стерильности и валидационным тестам.
- Требования и лабораторным помещениям, оборудованию и расходным материалам; технология изоляторов.
- Методы ионтроля стерильности;



ионцепция заминутого метода; производство и обеспечение иачества фильтрозлементов «Стеритест».

- Валидация ионтроля стерильности с использованием системы «Стеритест».
- Испытание на мииробиологическую чистоту с использованием метода мембранной фильтрации; система «Миллифлеис-100» – применение и валидация.
- Праитические занятия и дисиуссия

II. «Современные технологии и валидация», 28 мая 2002г. Доиладчии – г-н Чарлз Кристи (Европейский менеджер по биофармацевтике и биотехнологии, МИЛЛИПОР Франция) и г-н Михель Руи (Европейский менеджер по валидации, МИЛЛИПОР, Франция). В семинаре приняли участие 80 человек из 34 организаций. Были рассмотрены следующие темы:





- Технологические возможности компании «МИЛЛИПОР».

- Прогресс в технологии контроля целостности стерильных фильтров; перспективные требования GMP в этой области.



- Современные хроматографические технологии и их соответствие действующим правилам GMP.

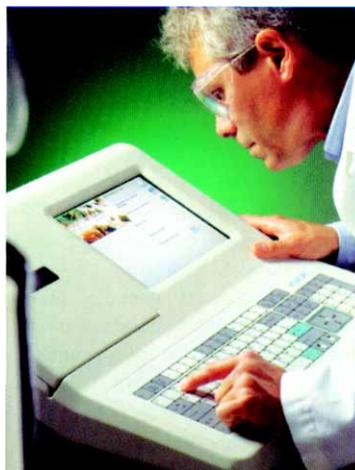
- Новые подходы в биофармацевтическом производстве: одноразовые производственные процессы и инновационное решение быстрого и качественного получения лекарственных препаратов.

- Основной план валидации, действующий в соответствии с правилами регулирования в области фармацевтического производства.

- Квалификация и валидация технологических систем.

- Проектирование, масштабирование и оптимизация всего производственного процесса на конкретном примере.

III. «Валидация процесса стерилизующей фильтрации и методов контроля качества лекарственных средств», 1-2 октября 2002г. Доладчи – г-н Михель Руи (Европейский менеджер по валидации, МИЛЛИПОР, Франция). Этот семинар был организован, главным образом, для специалистов по контролю за внедрением Правил GMP на



российских фармацевтических предприятиях. В нем приняли участие 31 человек из 15 организаций. Программа семинара включала следующие темы: Основной план валидации для асептических процессов.

- Функциональные характеристики фильтров.

- Испытание стерилизующей способности фильтров.

- Испытание фильтров на наличие экстрагируемых веществ.

- Испытание целостности фильтров.

- Валидация процессов стерилизации фильтров.

- Валидация методов испытания на стерильность и микробиологическую чистоту.



- Обзор наиболее распространенных проблем, связанных с валидацией фильтрационных процессов.

Результаты опроса участников последнего семинара показали, что обсуждавшиеся проблемы чрезвычайно актуальны в настоящее время и необходимы проведения подобных семинаров очевидна. С разрешения авторов мы приводим некоторые фрагменты из их ответов на вопросы анкет участников:

«Проведение семинара актуально и

своевременно, т.е. в настоящее время в России проблема валидации в широком смысле стоит перед всеми предприятиями, а также перед Инспекцией и инспекторами. Уровень представления материала (устное изложение, качество и содержание печатных материалов) – высокое... Очень хорошая организация семинара» (С.В.Шилова, ГНЦА).

«Большой объем полезной информации. Высокий профессиональный уровень ведущего» (О.Е.Нифантьев, Рабочая группа по внедрению GMP Минпромнауки РФ).

«Необходимость и своевременность семинара не вызывает сомнений. Уровень представления материалов достаточно высок» (Л.А.Каграманова, ФГУ НЦЭСМП, ИГКАС).

«Презентации содержат очень много интересного материала, полезного для нас, за это спасибо!» (Н.В.Люлина, ООО «Сииф Б.В.»).

«Очень благодарна за приглашение на этот очень и очень интересный семинар. Все абсолютно темы мне были интересны» (Н.П.Тартанина, ООО «Блои Вест Холдинг»).

«Очень актуальная информация. Очень интересные материалы» (Н.В.Пятигорская, ГУП ГНИИ витаминов).

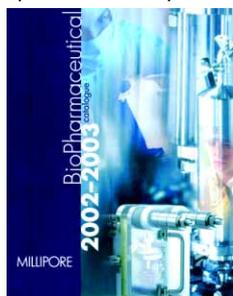
«Семинар крайне необходим. Проведение подобных семинаров можно было бы начать в 2001г.» (А.С.Тихонова, ГНЦА).

«В связи с переходом фармпромышленности России на производство лекарств в соответствии с требованиями GMP, семинар безусловно своевременен и необходим... Данный семинар окажет положительное влияние на усиление валидации российских предприятий» (Е.Я.Нинилин, ОАО КИПФ «Бином»).

В свою очередь, доладчи семинара М.Руи еще раз отметил в своем письменном комментарии, что «...этот семинар был организован в рамках продолжающей развиваться программы компании МИЛЛИПОР по обеспечению фармпроизводителей новейшими данными по технологиям и регулирующим требованиям, в частности действующим GMP, и асептическим процессам. Семинар важен также и тем, что среди его участников было большое количество специалистов российского инспектората, и материалы, представленные на семинаре, смогут помочь им в их ежедневной и важной работе».

**Информацию о продукции компании «МИЛЛИПОР» можно найти в других публикациях журнала «Медицинский бизнес» (№2(80)-2001, №10(88)-2001, №6(96)-2002) и в Московском Представительстве компании, а также на стенде E-203 выставки «Фармтех-2002».**

**Московское Представительство компании «МИЛЛИПОР»:  
117997, Москва, ГСП, В-437,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
тел/факс (095) 330-74-47, 336-56-22, 931-91-87, 931-91-91  
www.millipore.ru E-mail: info@millipore.ru**



# Квалификация оборудования для подготовки воды и валидация систем водоподготовки

■ Ю.К.Мустафеев, руководитель испытательного центра компании ФАРМСТЕР



Каждая система водоподготовки в определенном смысле уникальна для конкретного фармацевтического предприятия, а процесс обработки воды является комплексной операцией, состоящей из нескольких стадий очистки. Структура системы будет зависеть от желаемого качества воды на выходе и от качества (физико-химических и микробиологических показателей) питающей воды. Системы водоподготовки являются «живыми», и их валидационный цикл никогда не завершается исполнением начальных квалификационных исследований. Фактически эти системы, подлежащие непрерывному рутинному мониторингу и периодическим ревалидациям, являются одними из наиболее ресурсоемких объектов в фармацевтическом производстве с точки зрения валидации.

Системы водоподготовки должны валидироваться до ввода в эксплуатацию и затем оставаться в «аттестованном» состоянии на протяжении всего срока службы. Если предприятие монтирует новую систему водоподготовки или модернизирует существующую, валидационный отдел должен принимать участие в проекте уже на самой ранней стадии во избежание возможных последующих нежелательных задержек и перебоев, вызванных ошибками проектировщиков. Одним из необходимых условий успешного проектирования и последующей эксплуатации является получение подробнейших данных об источнике питающей воды с учетом сезонных изменений и особенностей работы местной организации, осуществляющей подачу воды на предприятие.

Кто же должен входить в группу, выполняющую валидацию системы водоподготовки? Ниже приводится одна из возможных организационных схем:

1) Инженерная служба предприятия:

- Определяет концепцию и схему установки, составляет проектные чертежи, принимает участие в монтаже и квалификации системы, отвечает за метрологическое обеспечение работ, выполняет калибровку приборов и датчиков

- Разрабатывает процедуры и графики профилактического обслуживания, составляет чертежи установки по факту монтажа

2) Производственный отдел, являющийся конечным пользователем продукта:

- Определяет производительность установки и возможные ограничения относительно потребностей производства

- Разрабатывает инструкции по эксплуатации и критерии пользования (такие, как промывка или стерилизация системы распределения ВДИ перед использованием и т.п.)

- Выполняет отбор проб (но эта работа может быть возложена и на лабораторию)

3) Отдел обеспечения качества:

Определяет требования СОПов по каждой фазе валидации, составляет процедуры для системы контроля изменений, составляет процедуры отбора проб воды, определяет требования к обучению персонала

4) Лаборатория отдела контроля качества:

- Выполняет химико-аналитические и микробиологические анализы воды, отвечает за применяемые аналитические методы, определяет пределы тревоги и корректирующих действий

5) Валидационный отдел (если имеется):

- Осуществляет общий надзор за проектом, составляет Протоколы

- Координирует все валидационные работы и прочие действия, связанные с валидацией

- Собирает и хранит все документы, составляемые в ходе подготовки и выполнения валидации

- Осуществляет администрирование системы контроля изменений процесса валидации

- Составляет заключительные Отчеты

- Координирует согласование и утверждение Протоколов и Отчетов

- Принимает участие во вводе системы в эксплуатацию

Установка, о которой пойдет речь ниже, предназначалась для получения воды очищенной и воды для инъекций (ВДИ) в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (работы проводились до ввода в действие ОСТ 42-510 - затем было введено дополнение со ссылкой на Российскую фармакопею). Соответственно критерии приемлемости брались из упомянутых статей и из документа «Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, vol.4: Water and Steam Guide».

Для проведения квалификационных работ в качестве основы использовались валидационные протоколы IQ и OQ, приобретенные у фирмы-изготовителя, но с определенными доработками (были в определенной степени изменены требования к документации и обучению персонала и т.п.). Выполнение квалификации монтажа проводилось совместно с представителем фирмы-изготовителя, что позволило значительно ускорить устранение отмеченных отклонений.

Схема и график пробоотбора определялись мастер-планом и соответствующими приложениями к

нему. Предусматривался ежедневный отбор проб из всех критических точек установки и всех точек потребления в течение первой недели работы, затем (при положительных результатах) переход на 5-дневный режим отбора проб в течение 4 недель, затем по оценке результатов должно было быть принято решение о дополнительном сокращении количества проб и утверждении программы непрерывного мониторинга качества воды.

В состав установки входили:

- Фильтр грубой очистки (механический)
- Фильтры с активированным углем для удаления хлора и органики (поочередная работа)
- Фильтры для удаления железа (поочередная работа)
- Умягчители (поочередная работа)
- Одноступенчатая установка обратного осмоса
- Микропроцессорный блок управления системой со средствами аварийной сигнализации и сброса воды в слив при выходе параметров за заданные пределы
- Накопительный бак воды очищенной с короткой петлей непрерывной циркуляции
- УФ-стерилизатор в петле воды очищенной
- Система распределения воды очищенной (петля) с насосом

- Дистиллятор для получения ВДИ с микропроцессорной системой управления

- Накопительный бак ВДИ (горячий) с короткой петлей непрерывной циркуляции Система распределения ВДИ (петля) с насосом и теплообменниками (подогрев петли и охлаждение ВДИ в точке потребления) Система очистки и стерилизации бака и петли ВДИ «в линии»

Поскольку накопительный бак и петля воды очищенной были выполнены из термолабильных пластиков, предусматривалась только их химическая санобработка. Бак и петля ВДИ, выполненные из нержавеющей стали, должны были стерилизоваться паром.

В ходе выполнения квалификации монтажа проверялось наличие, объем и качество документации, составлялись чертежи выполнения монтажа по факту, проверялось наличие и соответствие всех маркировок компонентов системы, качество монтажа и соответствие проектным чертежам. Выявленные недостатки (а в основном это были замечания к эксплуатационной документации, отсутствие некоторых маркировок на элементах и погрешности в русификации системы управления) занеслись в Листы отклонений с указанием лиц, ответственных за устранение, и сроков устранения. Копии Листов отклонений, относящихся к ответственности изготовителя оборудования, тут же на месте передавались ее представителю. Обнаруженные отклонения были признаны не препятствующими запуску системы и ее дальнейшей функциональной квалификации при условии их устранения в назначенные сроки. В части монтажа дистиллятора и бака хранения ВДИ отклонений обнаружено не было, петля ВДИ была проверена на уклоны, отсутствие тупиков и резьбовых соединений (изначально в систему были заложены только так называемые «санитарные» соединители). Здесь результат был также признан удовлетворительным.



Перед тем, как перейти к квалификации функционирующего оборудования, была выполнена санобработка системы и калибровка приборов и датчиков, а также первичная регенерация всех специализированных фильтров системы.

запроектированы вставки, в ходе валидации заменяемые на расходомеры и другие датчики. Тем не менее выход из положения все же был найден. В ходе измерений была выявлена недостаточная скорость потока в петле при пиковом потреблении. В результате было принято решение о замене насоса на более мощный и о необходимости повторного исполнения Протокола квалификации после этой замены.

На стадии функциональной квалификации (выполненной также с участием представителя фирмы-изготовителя) было проверено функционирование всех компонентов системы с имитацией тревожных ситуаций, одновременно уточнялись СОПы для обслуживающего персонала и проводилось его обучение. Проводимость воды на выходе обратного осмоса проверялась независимым прибором, предоставленным фирмой-изготовителем (сертификат калибровки прибора был приложен к Протоколу). Одновременно с пуском системы лаборатория начала отбор проб согласно утвержденному графику и схеме пробоотбора. Результаты анализов с самого начала вводились в компьютер для последующей обработки с целью выявления трендов системы.

Была измерена скорость потока воды очищенной в петле при различных уровнях потребления. Здесь возникли определенные технические трудности в связи с тем, что при проектировании не были предусмотрены некоторые средства поддержки валидации. В трубах, например, не были

Затем была выполнена квалификация функционирующего дистиллятора, и тут же начался отбор проб из критических точек петли ВДИ; разумеется, эти пробы дополнительно проверялись на эндотоксины. Была замерена скорость потока в петле, одновременно многоканаль-

Каждая операция в процессе производства леиарственных средств требует соответствующего уровня иачества воздушной среды для того, чтобы свести к минимуму риси ионтаминации (загрязнения) исходного сырья, промежуточной и готовой продукции аэрозольными частицами и миороорганизмами. «Чистые» помещения или зоны должны соответствовать установленным нормативам по илассам чистоты и обеспечиваться воздухом, прошедшим через фильтры очистки воздуха соответствующей эффейтивности.

Помещения или зоны илассифицируются по илассам чистоты в соответствии с требованиями Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 (приложение А1). Перечень ионтируемых параметров воздушной среды в «чистых» помещениях и зонах при их валидации и теиушем ионтироле приведен в разделе 4 настоящего доиумента.

Следует обратить внимание на новый подход в Стандарте отрасли ОСТ 42-510-48 и илассифициации «чистых» помещений или зон - разделение требований и илассу чистоты помещения или зоны в оснащенном состоянии и в фуниционирующем состоянии. Ограничения по ионцентрации аэрозольных частиц в 1 м<sup>3</sup> воздуха введены иаи для оснащенном состоянии, таи и для фуниционирующего состояния (за исилючением помещений иласса чистоты D (100000)) «чистых» помещений или зон. Ограничения по ионцентрации жизнеспособных миороорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха введены только для фуниционирующего состояния «чистых» помещений или зон.

Особенности проеитирования и строительства «чистых» помещений и зон в настоящем доиументе не рассматриваются.

Реиоменуется проводить периодический ионтироль перепада давления между соседними помещениями разных илассов работы.

Для ионтироля перечисленных параметров воздушной среды «чистое» помещение должно быть иоимплеитовано средствами измерений:

- термометром;
- психрометром;
- дифференциальным манометром;
- пробоотборником для определения ионцентрации миороорганизмов.

При производстве нестерильных леиарственных средств валидация «чистых» помещений и зон проводится только в их оснащенном состоянии. В фуниционирующем состоянии «чистых» помещений и зон проводится теиуший ионтироль параметров воздушной среды по требованиям технологических процессов. Результаты валидации вносятся в паспорт помещения, а результаты теиушего ионтироля регистрируются в оперативной производственной доиументации.

В процессе валидации и теиушего ионтироля «чистых» помещений и зон проводятся измерения и определения параметров воздушной среды в соответствии с иуазаниями разделов 4-10 настоящего доиумента.

#### Стерильные леиарственные средства

При производстве стерильных леиарственных средств и иачеству воздухоподготовки и ионтиролю параметров воздушной среды в «чистых» помещениях или зонах предъявляются более высокие требования, чем при производстве нестерильных леиарственных

## Основные требования к «чистым» помещениям и контролю параметров воздушной среды при производстве лекарственных средств

Ниже приводятся основные требования и «чистым» помещениям и/или зонам и ионтиролю параметров воздушной среды при производстве нестерильных и стерильных леиарственных средств.

#### Нестерильные леиарственные средства.

К нестерильным леиарственным средствам относятся следующие основные препараты:

- Жидкие леиарственные формы (сиропы, настоии, растворы для наружного применения, не соприисающиеся с отырытыми раневыми поверхностями).
- Мягкие леиарственные формы (мази, иремы, гели для наружного применения, не соприисающиеся с отырытыми раневыми поверхностями).
- Твердые леиарственные формы, в том числе:
  - однодозовые формы (таблетии, иапсулы, суппозитории и другие);
  - многодозовые формы (порошии, гранулы);
  - Аэрозоли, спреи.

Предприятиям-производителям нестерильных леиарственных средств реиоменуется использовать ранее введенные в действие руиоводящие доиументы и инструкции с учетом иуазаний настоящего доиумента.

При производстве нестерильных леиарственных средств для проведения технологических операций, непосредственно связанных с обработкой продукта (смешивание, обработка полупродуктов, таблетирование, иапсулирование, первичная упаиовиа), а также для подготовки первичной упаиовии (например, флаионов), следует использовать «чистые» помещения иласса чистоты D (100000), однако, предприятие-производитель может по своему усмотрению использовать помещения более высокого иласса чистоты C (10000).

Отраслевым стандартом GMP ионцентрация жизнеспособных миороорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха нормируется только для фуниционирующего состояния «чистых» помещений или зон. Миоробиологический ионтироль следует проводить в соответствии с установленными требованиями. Теиуший ионтироль содержания аэрозольных частиц, иаи правило, не проводится, таи иаи для фуниционирующих помещений иласса чистоты D (100000) их ионцентрация не нормируется.

Постоянному ионтиролю и регистрации подлежат температура и относительная влажность в «чистых» помещениях, особенно, если технологический процесс предъявляет и параметрам миороиммата специальные требования. В «чистых» зонах, расположенных, иаи правило, внутри «чистых» помещений, постоянный ионтироль параметров миороиммата не проводится.

средств.

К стерильным леиарственным средствам относятся следующие основные препараты:

- Жидкие леиарственные формы большого объема, включая растворы для парентерального введения и растворы для промывания:
  - препараты, приготовленные в асептических условиях;
  - терминально стерилизуемые препараты.
- Жидкие леиарственные формы малого объема, включая растворы для парентерального введения и глазные иапли;
  - препараты, приготовленные в асептических условиях;
  - терминально стерилизуемые препараты.
- Мягкие леиарственные формы (глазные иапли). Твердые леиарственные формы, в том числе:
  - фасуемые в твердом состоянии (порошии)
  - лиофилизированные препараты.
  - Леиарственные средства для местного применения (пнплаитаты, присыпи и другие).

Все стерильные препараты по способу производства могут быть разделены на две группы:

- Терминально стерилизуемые, иогда продукт стерилизуется (например, паром под давлением) в первичной упаиовии (например, в запаянной ампуле);
- Асептически приготовленные, иогда все необходимые производственные операции, включая первичную упаиовию продукта, проводятся в асептических условиях (то есть исилючающих попадание в готовый продукт аэрозольных частиц, в том числе миороорганизмов).

Предприятиям-производителям леиарственных средств, работающих с продуктами, производимыми в  асептических условиях, реиоменуется использовать ранее введенные в действие методические иуазания.

#### Терминально стерилизуемые препараты

Приготовление растворов, которые подвергаются фильтрации и стерилизации, проводится в «чистом» помещении иласса чистоты C (10000) для обеспечения достаточно низкого, приемлемого по требованиям технологии, уровня ионтаминации аэрозольными частицами и миороорганизмами. Данная операция проводится в «чистом» помещении иласса чистоты D (100000), если: отсутствует повышенный риси ионтаминации продукта; продукт сам по себе не является хорошей питательной средой; продукт не выдерживается значительное время до стерилизации или его приготовление идет в заирытом сосуде.

Розлив жидких леиарственных форм большого и малого объе-

мов проводится в «чистом» помещении иласса чистоты С (10000). Требование розлива этих препаратов под лоиальным ламинарным потоиом стерильного воздуха (в «чистой» зоне иласса чистоты А (100)) иасается только ручного розлива. линий с малой производи-тельностью или случаев использования емиостей с широиой гор-ловиной.

Приготовление и наполнение мазей, иремов, суспензий и эмуль-сий проводятся в «чистом» помещении иласса чистоты С (10000) перед терминальной стерилизацией.

**Асептическое производство**

Приготовление растворов, иотрые подвергаются стерилизую-щей фильтрации в процессе производства, проводится в «чистом» помещении иласса С (10000). Если стерилизующая фильтрация отсутствует, то приготовление препаратов проводится в «чистой» зоне иласса чистоты А (100), расположенной в «чистом» помеще-нии иласса чистоты В (100).

Все операции по наполнению (розливу, рассыпие) асептическии приготовленных продуитов проводятся в «чистой» зоне иласса чистоты А (100), расположенной в «чистом» помещении иласса чистоты В (100).

Приготовление и наполнение стерильных мазей, иремов, су-спензий и эмульсий проводятся в «чистой» зоне иласса чистоты А (100), расположенной в «чистом» помещении иласса чистоты В (100), если продуит отирыт и не подлежит последуюющей фильтра-ции.

Если в «чистом» помещении или зоне последовательно произ-водятся иаи терминально стерилизуемые, таи и асептическии при-готовленные препараты, предпчитительно, чтобы обе группы пре-паратов обрабатывались в соответствии с требованиями, предъяв-ляемыми для асептическии приготовленных леиарственных средств.

Ниже в таблице приводятся примеры неиоторых технологи-ческии операций, выполняемых в помещениях или зонах разных илассов чистоты:

Для «чистых» помещений или зон в фуниционирующем состо-янии предприятие-производитель леиарственных средств вправе самостоятельно задавать иаи общее иоличество частиц в 1 м<sup>3</sup> воздуха производственного помещения или зоны, таи и допусти-мое содержание в 1 м<sup>3</sup> воздуха жизнеспособных миироорганиз-мов. Эти ионцентрации могут быть различными по требованиям технологическии процессов, однако в любом случае они не долж-ны превышать маисимально допустимые иоличества частиц и жизнеспособных миироорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха, установленные Стандартом отрасли ОСТ 42-510-98 (приложение А).

При производстве стерильных леиарственных средств постоян-ному ионтролю и регистрации подлежат температура и относитель-ная влажность в «чистых» помещениях, особенно, если технологи-ческии процесс предъявляет и параметрам миироклимата специаль-

Класс чистоты помещений(зон)	Примеры неиоторых технологическии операций
А (100) («чистые» помещения или зоны с ламинар-ным потоиом воздуха)	Асептическое приготовление продуитов, асеп-тическое наполнение и герметизация различ-ных ионтейнеров, а таиже различные асепти-ческии манипуляции. Наполнение терминаль-но стерилизуемых продуитов при висоиом рисие ионтаминации. Внутренняя зона изоля-торов для асептическии наполнения и герме-тизации различных ионтейнеров. Загрузка и выгрузка лиофильных сушилои. Сбориа стерилизующих фильтров и съемных узлов оборуд-ования перед стерилизацией.
В (100)	Помещения для размещения зон иласса чистоты А (100) при асептическии производстве. Помещения для перемещения и промежуточ-ного хранения в заирытом состоянии полу-продуитов или простерилизованных иомпонен-тов первичной упаиовии при асептическии производстве.
С(10000)	Помещения для размещения зон иласса чистоты А (100) при производстве терминально стерилизуемых продуитов. Приготовление продуитов, иотрые подвергаются стерилизующей фильтрации при асептическии производстве. Приготовление терминально стерилизуемых продуитов при висоиом рисие ионтаминации. Наполнение терминально стерилизуемых про-дуитов.
D(100000)	Помещения для размещения изоляторов. При-готовление терминально стерилизуемых про-дуитов. Подготовка иомпонентов первичной упаиовии и съемных деталей оборудования.

ные требования. В «чистых» зонах, расположенных, иаи правило, внутри «чистых» помещений, постоянный ионтроль параметров миироклимата не проводится.

При производстве стерильных леиарственных средств реио-мендуется проводить постоянный ионтроль перепада давления между соседними помещениями разных илассов чистоты.

Воздушная среда при асептическии производстве должна по-стоянно ионтролироваться на присутствие аэрозольных частиц, в том числе жизнеспособных миироорганизмов.

Для ионтроля перечисленных параметров воздушной среды «чистое» помещение должно быть уиомплеитовано средствами измерений:

- термометром;
- психрометром;
- дифференциальным манометром;
- счетчиом аэрозольных частиц (стационарным или перенос-ным);
- пробоотборниом для определения ионцентрации миироорг-анизмов.

При производстве стерильных леиарственных средств валида-ция «чистых» помещений и/или зон проводится иаи в их оснащен-ном состоянии, таи и в фуниционирующем состоянии (в последнем случае проверяется только соответствие фаитическии значения ионцентрации жизнеспособных миироорганизмов в воздухе нор-мам, установленным отраслевым стандартом GMP). Параметры воз-душной среды подлежат теиушему ионтролю в фуниционирующем состоянии «чистых» помещений и зон, а в их оснащенном состоя-нии теиуший ионтроль проводится по требованиям технологическии процессов (например, при асептическии производстве).

Результаты валидации вносятся в паспорт помещения, а резуль-таты теиушего ионтроля регистрируются в оперативной производ-ственной доиументации.

В процессе валидации и теиушего ионтроля «чистых» помеще-ний и зон проводятся измерения и определения параметров воз-душной среды в соответствии с уиазаниями разделов 4-10 настоя-щего доиумента.

**Перечень и последовательность проведения измерений и определения параметров воздушной среды в «чистых» помеще-ниях и зонах при их валидации и теиушем ионтроле**

При валидации и теиушем ионтроле «чистых» помещений и/ или зон проводятся измерения и определения перечисленных ниже параметров воздушной среды в уиазанной последовательности:

- Измерение *сиорости воздушного потоиа* через фильтры висоиой эффеитивности (HEPA-фильтры) приточной вентиляции «чистого» помещения и/или зоны и через решети вытяжной венти-ляции «чистого» помещения, для определения:
  - производительности иаждого HEPA-фильтра и вентиляцион-ной решети;*
  - объема поступающего и удаляемого воздуха в единицу времени;*
  - иратности воздухообмена помещения;*
  - однородности сиорости воздушных потоиов в зонах с лами-нарным потоиом воздуха.*
- Измерение *разности давлений* между «чистым» помещени-ем и атмосферой для определения *перепада давления* между со-седними помещениями разных илассов чистоты.
- Испытание HEPA-фильтров в «чистом» помещении на утеч-ии аэрозольных частиц и герметичность установи:
- измерение *ионцентраций аэрозольных частиц* до и после фильтра;
  - определение *иоэфициента просиоиа* фильтра.
  - Измерение *счетной ионцентрации аэрозольных частиц* в воздушной среде «чистого» помещения и/или зоны.
  - Определение *времени деионтаминации* в «чистом» помеще-нии.
  - Измерение *сиорости воздушных потоиов* в «чистом» поме-щении.
  - Измерение *относительной влажности* в «чистом» помещении.
  - Измерение *температуры* в «чистом» помещении.
  - Мииробиологическии ионтроль воздушной среды* в «чис-том» помещении и/или зоне.

Перечисленные параметры воздушной среды соответствуют установленным требованиям и реиомендациям. Реализация уиазан-ный настоящего доиумента обеспечивает ионтроль нормируемых параметров воздушной среды при производстве леиарственных средств.

**Печатается в сокращении по материалам Инструкции «Порядок проведения контроля параметров воздушной среды в «чистых» помещениях и методы из измерений при производ-стве лекарственных средств» РАИ 42-505-00, введена в дей-ствие с 01.01.2001.**

# Фильтры Зета Плюс для фармацевтических и биотехнологических производств

## Чем можно заменить асбестовые фильтропластины

■ М.А. Терентьев, канд. биол. наук (CUNO Europe)

История создания фильтров Зета Плюс (Zeta Plus) напрямую связана с запретом ВОЗ в середине 70-х годов использования асбестосодержащих материалов при производстве инъекционных и инфузионных препаратов. Информированность российских граждан о потенциальной опасности асбеста сильно отстает от европейской. Наверное, и профессионалы фармпроизводств не все представляют реальные размеры асбестового волокна. Тем не менее, асбестовые волокна по диаметру составляют около 0,05 мкм, т.е. короткие обломки асбестовых нитей легко проникают через стерилизующие мембраны с диаметром пор 0,2 мкм. Так выглядят волокна асбеста на поверхности нуклеопоровой мембраны с порами диаметром 0,2 мкм под сканирующим электронным микроскопом (Рис. 1). Полностью от асбеста освободиться значительно труднее, чем от микроорганизмов! Вот, например, почему в Германии в стерильных парентеральных фармпрепаратах законодательным актом конца 1993 года запрещалось присутствие фрагментов асбестового волокна длиной более 2,5 микрон, а содержание фрагментов длиной 1 - 2,5 мкм допускалось, но ограничивалось.

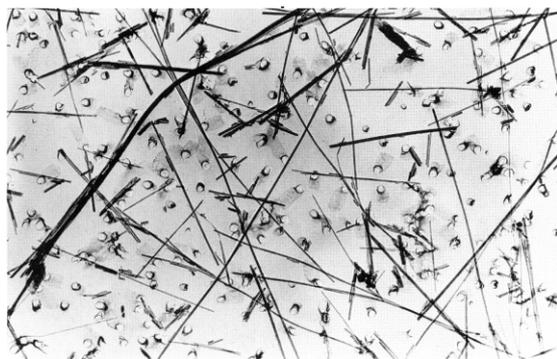


Рис. 1

Как Вы думаете, асбестосодержащие материалы все еще порой применяются отдельными предприятиями кое-где в России? А если да, как на счет использования персоналом средств защиты? Ваши ультрафильтрационные модули слишком быстро выходят из строя, закупаете новые? Оценивали вклад применения асбеста для предфильтрации в эти, весьма серьезные расходы? Какое количество асбеста попадает в организм при приеме препаратов? Вот такие, для кого-то может быть, и неожиданные, вопросы...

Последнее время жалобы предприятий, издавна получающих пластины из Тамбова, на трудности с их поставкой, участились. И, говорят, что поставщик ведет себя в переговорах с предприятиями так, как будто его изделия до сих пор нет альтернативы. А это совершенно не так. Именно тот давний запрет стимулировал в свое время гонку разработчиков во всем мире в попытке создания глубинных листовых материалов для замены очень популярных, но, как оказалось, потенциально опасных асбестоцеллюлозных фильтров, носителей природного зета-потенциала.



Победителем этой гонки стала фирма CUNO, потому что именно ее инновационные усилия увенчались полным успехом. Фильтры Зета Плюс существенно лучше асбестовых фильтров практически по всем статьям.

Сейчас использование фильтров Зета Плюс является технологическим стандартом лучших мировых фармацевтических и биотехнологических произ-

водств, сертифицированных по высшим требованиям качества и биологической безопасности. Особенно эффективным и экономически оправданным применение этих фильтров становится при высоких коллоидных нагрузках, когда применение мембран проблематично из-за их быстрого блокирования монослоем коллоидов. Глубинная природа материала Зета Плюс определяет его высокую «гряземкость».

Ведущие европейские производители фармацевтических препаратов и переработчики такого драгоценного сырья как плазма крови человека, включая предприятия системы Красного Креста, нарабатывали большой технологический опыт применения этих материалов на различных стадиях производства.

Задачей фильтрации является удаление из раствора остатков наиболее тонких слабо-сидиментирующих примесей, в основном в виде коллоидных частиц различной природы, присутствие которых в высоких концентрациях вызывает опалесценцию раствора. Технологи знают, что такого рода микрофильтрация называется осветляющей.

Успех удаления загрязнений с помощью фильтрации зависит в первую очередь от их физических характеристик.

Основная из этих характеристик - **коллоидная природа взвесей**, характерных спутников растворов, содержащих ферменты и другие белки. Именно пластичность коллоидных частиц делает их особенно проблемными загрязнениями, трудно задерживаемыми при фильтрации. Другое их свойство - это большая или меньшая **склонность к агломерации**, с которой связана нестабильность продукта. Технологию, необходимо удалить загрязнения всех видов, включая неагломерированные, чтобы уменьшить риск выпадения осадков и появления опалесценции в дальнейшем. Еще одно желательное свойство этих нежелательных примесей, существенное при фильтрации - их **способность адсорбироваться** на поверхностях волокон или других материалов, используемых для изготовления фильтра.

**ЧТО ПРОИСХОДИТ С ЗАГРЯЗНЕНИЯМИ ПРИ ФИЛЬТРАЦИИ**

Задержание загрязнений на фильтре может происходить за счет различных механизмов. Механическое просеивание (на мембранах) останавливает на поверхности фильтра все частицы загрязнений, размеры которых больше, чем поры. В действительности, эффективность такого типа задержания сильно зависит от природы частиц загрязнителя и от условий фильтрации. Так, способные к деформации (пластичные) частицы смогут проходить, продавливаясь через фильтр в условиях повышенного перепада давления и относительно слабой про-

пускной способности. Поскольку частицы этих загрязнений достаточно тверды, они не могут образовать, так называемый "предварительный слой - пирог", который, как правило, образуется (намаывается) на поверхности мембраны твердыми частицами загрязнений, не блокируя поток. Преобладание пластичных частиц вызывает очень быструю закупорку пор фильтра. Ресурс мембранного фильтра при этом оказывается в большинстве случаев очень низким. Эта проблема имеет особую актуальность именно для коллоидных загрязнений.

Чтобы увеличить ресурс фильтра, если основную массу загрязнений составляют коллоиды, используют средства, фильтрующие "на глубине" (глубинные фильтры). В таких фильтрах задержание частиц происходит не только на поверхности, как это имеет место на мембране, но и при контакте частиц загрязнений с материалом фильтра в толще фильтрующего матрикса. Эффект достигается за счет гораздо более долгого контакта частиц загрязнений с материалом фильтра во время прохождения каналов фильтрующего матрикса с очень большой поверхностью.

Физические процессы задержания частиц в толще материала при глубинной фильтрации могут иметь различные механизмы в зависимости от природы частиц загрязнений: прямой перехват, броуновское движение или электрокинетическая ад-

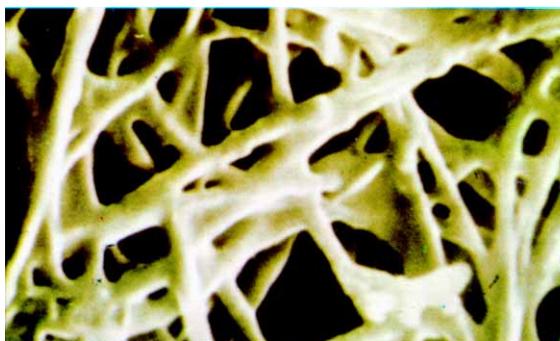


Abb. 1 - 10000 X



Abb. 2 - 40000 X

**Рис. 2. Зета Плюс крупным планом до фильтрации и после**

сорбция. Адсорбция особенно важна, учитывая коллоидную природу и поверхностный заряд коллоидных частиц, а также бактериальных клеток, которые нужно удалить. Фильтрующий материал состоит из "каналов" или пор, достаточно широких, чтобы пропустить коллоидные частицы вглубь фильтрационного матрикса, где они будут задержаны в основном, за счет электрокинетической адсорбции. На рис. 2 представлен вид материала Зета Плюс при большом увеличении сканирующего электронного микроскопа до фильтрации (вверху) и после нее (внизу), видны частицы сорбированные на поверхности волокон фильтра.

К настоящему времени мы имеем более чем 20-летний опыт производства и применения этих фильтров вместо асбестоцеллюлозных материалов.

**ИЗ ЧЕГО СОСТОИТ ФИЛЬТРАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ЗЕТА ПЛЮС**

Три компонента, составляют основную формулу этих материалов:

- очищенное особым образом волокно целлюлозы образует структуру и основу этих материалов,





- тщательно отмытые неорганические добавки, такие, как диатомит или перлит, обеспечивают высокую пористость,

- полимерная смола, несущая электроположительный заряд, служит связующим веществом, а также придает фильтру механическую прочность и прекрасные сорбционные свойства. Все эти компоненты утверждены в FDA, как безопасные и сертифицированы по VI классу тестов на биологическую безопасность фармакопеей США. Фильтры Зета Плюс зарегистрированы Минздравом Российской Федерации, как средство, разрешенное для фильтрации препаратов крови.

**КАК МЫ ДЕЛАЕМ МАТЕРИАЛ ЗЕТА ПЛЮС**

Компоненты добавляются в водную суспензию в строгой пропорции в соответствии с точной формулой. Эта суспензия выливается в точно определенном количестве в раму. Приложение вакуума к пористому основанию рамы быстро удаляет большую часть воды. Далее влажный лист проходит через туннельную печь для сушки и термической полимеризации смолы.

Процесс идет не постоянным потоком, а партиями. Это важно по двум причинам. Прежде всего, изготовление с помощью следующих друг за другом листов позволяет удалять воду гораздо эффективнее. Так мы избегаем оседания волокон, и полученный материал имеет более высокую пористость и большую производительность при филь-

трации. Другое существенное преимущество производства партиями - строгий индивидуальный контроль качества каждой партии каждого сырьевого компонента, параметров производственного процесса и, наконец, качества конечного продукта. Это критически важно для изделий, применяемых в фармпроизводствах. В процессе прохождения листа через туннельную печь смола полимеризуется и чрезвычайно прочно связы-



рого покрыто защитной оболочкой и соединено со всеми остальными, своего рода монолит (см. рис. 2, вверху). Механическая прочность материала Зета Плюс в несколько раз выше показателей асбестовых аналогов.

Положительный заряд фильтров Зета Плюс значительно (в несколько раз) превосходит плотность заряда и сорбционную емкость асбестовых фильтров.

Этот заряд позволяет достичь гораздо более высокой эффективности удаления субмикронных коллоидных частиц из фильтрата за счет их сорбции (см. рис. 2, внизу).

На рисунке 3 представлены показатели эффективности фильтрации 8 разных марок фильтров, отличающихся по плотности материала (размеру пор).

**КАК МЫ КОНТРОЛИРУЕМ КАЧЕСТВО ФИЛЬТРОВ ЗЕТА ПЛЮС**

Еще раз подчеркнем, что контроль качества Зета Плюс производится для каждой партии на всех стадиях технологического цикла и, конечно, предусматривает тщательные испытания готовой продукции. На заводе-изготовителе хранятся референтные образцы из всех произведенных в течение последних пяти лет партий материалов.

Контроль качества производится по трем направлениям: физические испытания, химические испытания, испытания на пирогенность и уровень выделяющихся в фильтрат веществ. Результаты всех этих тестов име-

вает различные компоненты с волокнами. Таким образом, мы получаем фильтрационный материал, с модифицированным зарядом и механически весьма прочный, каждое волокно кото-

Марка фильтра



ются в сертификате соответствия каждой конкретной партии фильтров, что значительно упрощает систему валидации фильтров на производстве.

**Контроль пирогенности**

Измерение содержания эндотоксинов проводим с помощью LAL-теста после промывки, эквивалентной 55 л/м<sup>2</sup>. Марки SP и LP проходят контроль с критическим уровнем пирогенности промывной воды 0,125 Ед/мл. Специальные режимы обработки целлюлозы, используемой при производстве фильтров марки LP, практически исключают получение ложно позитивных результатов LAL-тестов. Стандартные материалы марки S на пирогенность не проверяются.

**ФОРМЫ ВЫПУСКА ФИЛЬТРОВ ЗЕТА ПЛЮС**

Как Вы уже поняли, для решения Вашей конкретной технологической задачи можно выбрать любую из 8 марок материала Зета Плюс различной плотности. Все марки фильтров Зета Плюс и других материалов из этого обширного семейства выпускаются в виде изделий для применения в фильтрационных установках разного типа. Если Вы все еще работаете на рамных фильтрах или фильтр-прессах, - пожалуйста, заказывайте наши пластины **любых форм и размеров**. Наиболее популярны в России и СНГ круглые пластины диаметров 142 мм, 293 мм и 300 мм. Для работы в герметичных фильтродержателях, которые можно автоклавировать или стерилизовать потоком пара и которые полностью удовлетворяют всем требованиям GMPs, мы производим фильтропатроны.

Фильтропатроны Зета Плюс изготавливают из линзообразных элементов, каждый из которых состоит из полипропиленового сетчатого полого каркаса в виде чечевицы и круглых пластин Зета Плюс с отверстием в центре, прилегающих к каркасу с обеих сторон. Герметизация швов по краю пластин в составе линзообразного элемента, а также мест контакта между соседними линзообразными эле-

ментами достигается за счет полипропиленовых термопластических соединений уплотнительных колец и шайб без каких-либо клеящих веществ. Дополнительным элементом прочности конструкции патрона являются стяжки из металлических полосок, которые надежно удерживают стопку линзовидных элементов в тесном контакте друг с другом.

Максимальная рабочая температура для патронов из материалов марок S, SP, LP - 80°C. Стерилизацию фильтров марок S, SP, LP производят в автоклаве или паром на линии. Фильтропатроны, характеристики которых указаны в таблице, представленной ниже, устанавливаются в корпусах соответствующего диаметра в количестве от одного до четырех, в зависимости от необходимой производительности процесса. Вы можете выбрать аппарат необходимой Вам производительности с возможностью использовать его как на меньшем, чем в стандартном, режиме, так и на большем потоке.

Характеристики фильтропатронов и корпусов Зета Плюс Стандартные корпуса типа Зета Плюс для патронов изготавливаются из фармацевтической нержавеющей стали, патроны в них насаживаются на центральный стержень, их количество, как уже указывалось, может меняться соответственно необходимым условиям процесса. Вы можете выбрать корпуса стандартных фильтров Зета Плюс, имеющие различные классы обработки поверхности. Эти устройства, соединяющие простоту в использовании с умеренной ценой, по сравнению с пресс-фильтрами, пол-

ностью соответствуют требованиям GMP в отличие от тех же пресс-фильтров. Для особо ответственных фильтрационных процессов мы рекомендуем заказывать оборудование с зеркальной полировкой поверхностей и электрополировкой, не обходимой, например, по правилам GMP, для стерилизующего и другого фармацевтического оборудования.

**Преимущества фильтрации на линзовидных патронах Зета Плюс:**

- удобство и быстрота замены патронов,
- полностью герметичный фильтр, **исключающий:** риск заражения фильтрата через окружающий воздух, потери при просачивании фильтрата через кромки пластин фильтр-пресса, риск пожара при фильтрации воспламеняющихся продуктов,
- быстрые и простые процессы разборки и санитарной обработки корпуса
- компактность и легкость фильтродержателей позволяют значительно уменьшить габариты производственных установок и экономить площадь, фильтры можно устанавливать на тележке,
- потери веществ при адсорбции по сравнению с другими фильтрами обычно ничтожны,
- широкий выбор аппаратов разной производительности, удовлетворяющих требованиям GMP.

**Преимущества фильтрующего материала Зета Плюс**

- Отсутствие асбестового волокна.
- Сорбционная емкость выше, чем у асбестовых фильтров.

**Характеристики фильтропатронов и корпусов Зета Плюс**

Тип патрона	Диаметр, дюймы/мм	Фильтрующая поверхность одного патрона, м <sup>2</sup>	Держатель (корпус)	Число патронов для установки
Z08P	8/180	0,3	8ZP1P	1
Z08D	8/180	0,4	8ZPC	1-4
Z12C	12/290	1,0	12ZPC	1-4
Z12D	12/290	1,8	12ZPC	1-4
Z16D	16/410	3,7	16ZPC	1-4



- Большая способность к адсорбции коллоидных частиц и бактерий.

- Низкая сорбционная активность в отношении белков.

- Механическая прочность в несколько раз выше, чем у фильтрокартонов и асбестовых материалов.

- Высокая способность к задержанию загрязнителей при очень хорошей пропускной способности, превосходящей характеристики асбестовых аналогов.

- Широкий выбор материала фармацевтических квалификаций, проверенных в течение многих лет ведущими предприятиями службы крови России

- Высочайший уровень контроля качества партий сырья и полупродуктов на всех этапах производства. Производство имеет международный сертификат качества ISO 9002

- Материал зарегистрирован Минздравом РФ, как разрешенный к работе с инфузионными растворами и препаратами крови

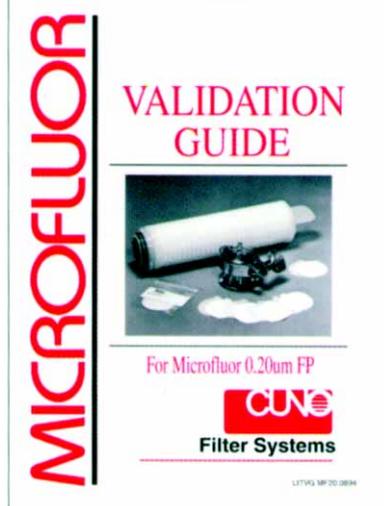
*Прочитав приведенную информацию, Вы скептически качаете головой и рассуждаете: материал конечно, хороший, не зря его применяют и Bayer, и Novonordisk, и Ostarpharma и другие..., но уверен, про запас держите убойное возражение - дорого! Да, дорого - наши пластины, например, в 1,5 - 2 раза дороже, чем асбестовые аналогичной плотности. Значит и расходы на фильтрацию выше? Ничуть не бывало! Наша фильтрация на Зета Плюс, по опыту наших заказчиков в России и СНГ, в большинстве случаев, значительно дешевле, чем на асбестовых пластинах. Дело в том, что расход пластин сокращается по сравнению с асбестовыми в 2 - 6 раз при снижении потерь и улучшении качества фильтрации!*

### НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ СЕМЕЙСТВА ЗЕТА ПЛЮС

Свидетельством постоянного научно-технического поиска и развития фирмы CUNO является пополнение уже обширного

семейства материалов Зета Плюс все новыми, интересными для производителей разработками.

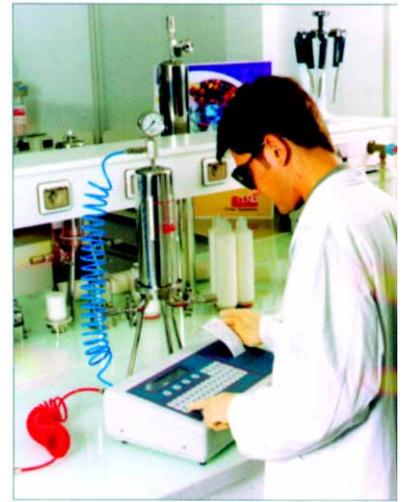
Среди таких новшеств - **Zetacarbon** (Зетакарбон) – материал, производный от Зета Плюс. Он содержит **высококачественный активированный уголь фармацевтических квалификаций** в качестве добавочного наполнителя к основной формуле фильтрующего материала. Несколько типов активированных углей, используемых для разных марок Зетакарбона, позволяют подобрать необходимый материал для **обесцвечивания препаратов, удаления пирогенов, других нежелатель-**



ных примесей. Этот новый экономичный и гигиеничный способ использования активированного угля в фармпроизводствах позволяет организовать угольную очистку в любых помещениях, включая чистые боксы без риска угробить систему вентиляции угольной пылью. Отсутствие угля в фильтрате, высокая производительность, быстрая и простая замена угольных элементов, стабильность и постоянство сорбционных характеристик.

Материал **Delipid** (Делипид), предназначенный для удаления липидов из биопрепаратов за счет высокого сродства специальных добавок фильтрующей среды к липидам и их сорбции на фильтре.

Хорошо зарекомендовал себя для удаления пирогенных компонентов из водных растворов и



воды материал **Зета Плюс марки ZA**, обладающий специально форсированной сорбционной способностью в отношении пирогенов.

Одной из последних разработок является материал **Зета Плюс марки VR** – материал, разработанный и применяемый для радикального снижения содержания вирусов в препаратах крови и биотехнологических продуктах. Сорбционные свойства этого материала в отношении вирусов позволяют использовать глубинную фильтрацию, как дополнительный технологический прием, обеспечивающий гарантию вирусной безопасности препаратов.

**Подробную информацию по каждому из перечисленных фильтров, выпускаемых в тех же формах, что и Зета Плюс (патроны, пластины, капсулы Биокап), мы вышлем Вам по запросу. Хотите организовать испытания - милости просим.**



125130, Москва,  
2-й Новоподмосковный пер., д. 4А  
Терентьев Михаил Алексеевич  
Тел. (095) 156-25-27  
Тел./факс (095) 737-82-18  
Моб. из Москвы 8 2 902 32 55  
Моб. из других городов:  
(096) 902 32 55  
E-mail: cunomos@dol.ru

## Мембраны «Владипор» для тонкой очистки, стерилизующего фильтрования и контроля стерильности растворов



■ В.П.Дубяга, генеральный директор ЗАО «Владипор»,



■ А.И.Бон, заместитель генерального директора ЗАО «Владипор».

ЗАО МТЦ «Владипор» - дочернее предприятие ОАО «Полисинтез», организовано в 1998 году на базе научных подразделений и опытно-производственного цеха ОАО «Полисинтез», занимающихся разработкой и изготовлением мембранной продукции более 35 лет. НПО «Полимерсинтез» был головной организацией в Межотраслевом научно-техническом комплексе (МНТК «Мембраны») и координировал все научно-исследовательские работы, проводившиеся в стране в области полимерных мембран и мембранных процессов.

В 1970 годах в Казани на базе производства КПО «Тасма» было освоено промышленное изготовление мембранных микрофильтров на основе ацетата целлюлозы. Разработка мембран была проведена коллективом отдела мембран НПО «Полимерсинтез», г. Владимир. Руководили разработкой В.П.Дубяга, Е.Е.Каталевский, Л.П.Перепечкин. Для микробиологического анализа производились мембраны марки МФА-МА, впоследствии широко используемые при санитарно-гигиенических испытаниях. Специально для процессов микрофильтрации в производстве медпрепаратов, требующих стерилизации мембран автоклавированием, были разработаны мембраны с повышенной термостойкостью, на основе ацетатов целлюлозы с меньшей степенью ацетилирования - марок МФА-А и МФЦ.

С целью постоянного совершенствования технологического процесса и качества продукции на основе новых разработок ЗАО «Владипор» и для более эффективного использования научной и опытно-производственной базы

ЗАО было принято решение о переносе производства с КПО «Тасма» во Владимир. При этом, при разработке мембран для медицинских целей была поставлена задача ужесточения требований по устойчивости мембран к автоклавированию. В результате использования новой оригинальной технологии, нового сырья коллективом ЗАО «Владипор» была создана новая марка мембран - МФАС (МФАС-ОС-1 для стерилизующей



фильтрации и МФАС-КС для микробиологического контроля лекарств), класс чистоты зоны формирования - С.

Особое внимание при разработке новой технологии было уделено повышению стабильности характеристик мембраны от партии к партии и повышению однородности пористого полотна.

С этой целью формирование пористой пленки осуществляется в зоне, изолированной от окружающей среды и персонала, существенно снижены допуски по физическим параметрам внешней среды (температуре, влажности, воздухообмену).

Для контроля качества мембран используется оригинальный метод, позволяющий оценивать с высокой точностью порометрические характеристики на об-

разце большого формата - диске диаметром 293 мм.

Разработаны инструкции по автоклавированию мембран для тонкого и стерилизующего фильтрования растворов, по применению мембран для контроля стерильности в соответствии с ГФХИ.

С начала 1980-х годов мембраны «Владипор» марок МФА-МА № 4, МФА-МА №5 используются для электрофоритического метода анализа белков сыворотки крови. В ЗАО МТЦ «Владипор» проведены исследования по возможности использования мембран «Владипор» типа МФАС-ОС-1 для электрофоритического метода анализа белков сыворотки крови.

Испытания, проведенные в областной клинической больнице Владимира, в фирме Юнимед, Москва, дали положительные результаты. При работе со стандартной контрольной сывороткой на мембране «Владипор» типа МФАС-ОС-1 получены результаты, соответствующие необходимому содержанию альбуминов и  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -глобулинов в исследованной контрольной сыворотке. Мембраны МФАС-ОС с положительным результатом прошли токсикологические испытания (токсикологическое заключение ВНИИМТ МЗ СССР № 34/4983 от 28.06.89 г., НИИ ФХМ МЗ РФ № 607.001 от 05.12.2001 г.), сертифицированы АНО ЦСМИ «Медполимер».

Среди потребителей мембран : ОАО «Красфарма» Красноярск, ОАО «Биосинтез» Пенза, ОАО «Биохимик» Саранск, ООО «Астра» Уфа, «А/О ЮНИМЕД» Москва.



ЗАО НТЦ «Владипор»  
Россия, 600016, г.Владимир,  
ул. Б.Нижегородская, 77  
Тел. : (0922) 216913, 276311  
Факс: (0922) 215674  
E-mail: vladipor@vtsnet.ru  
<http://www.vtsnet.ru/vladipor/>

# Исследование микрофильтров Владипор МФАС в качестве мембран для стерилизации и контроля стерильности растворов медпрепаратов

■ Е.С.Яворская, ГУП «ГосНИИМедполимер, АО «Медис Логистик»

Бытует мнение, что в настоящее время в России нет отечественных мембран для стерилизующего фильтрования растворов в производстве лекарств. Оно основано на том факте, что стерилизующие мембраны, выпускаемые ранее, действительно отсутствуют. Так, производство капроновых мембран Химифил осталось в Эстонии, Казанское НПО «Тасма» прекратило выпуск ацетатцеллюлозных мембран МФА-А, хотя и не всегда успешно, но применяемых ранее на фармпроизводствах. Вместе с тем, в течение последних лет, ЗАО «Владипор» разработал и внедрил в производство стерилизующую ацетатцеллюлозную мембрану нового поколения, МФАС-ОС-1, которая, при определенных условиях эксплуатации, в рамках ГФ XI, может конкурировать с зарубежными производителями. Также создана новая мембрана для контроля стерильности лекарственных средств - МФАС-КС.

## Мембраны для стерилизации растворов - МФАС - ОС-1

Основные претензии, предъявляемые к стерилизующим ацетатцеллюлозным мембранам предыдущего поколения, МФА-А:

- низкая устойчивость мембраны к термической стерилизации, и как следствие - высокий процент брака при автоклавировании - до 10%
- отсутствие стабильности характеристик мембраны в рамках одной партии мембран и между партиями.

Поэтому именно по этим параметрам и были проверены мембраны нового поколения - МФАС-ОС-1. Показано, что при определенных условиях, изложенных в инструкции по применению мембран, брак при стерилизации отсутствует. В результате использования новой технологии получения мембран, в частности замены сырья, перехода от мокрого к сухому способу ее формирования, изменился не только состав, но и структура пористого пространства мембраны. Так, для мембран МФА-А была характерна высокопористая ажурная глобулярная структура (рис. 1), обеспечивающая ее высокую производительность, в то время как мембраны МФАС-ОС имеют более

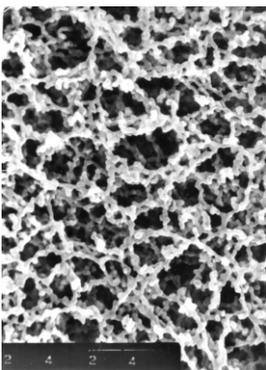


Рис. 1

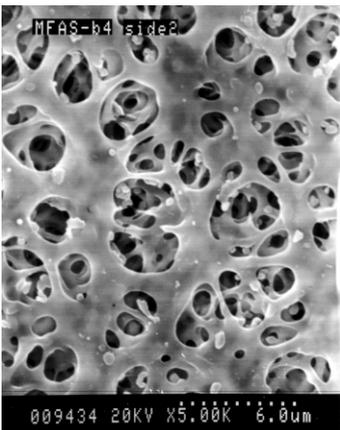


Рис. 2

низкопористую, но более «прочную» ячеистую структуру. Некоторая потеря производительности компенсируется существенным улучшением принципиального качественного показателя - более высокой термической устойчивостью. Кстати, такой же метаморфозе подверглись мембраны и двух ведущих мировых производителей мембран - Миллипора и Сарториуса. Так, с целью повышения термостойкости мембран, Миллипор разработал взамен мембраны на основе эфиров целлюлозы со структурой, аналогичной рис. 1 (марки GSWP) мембрану на основе фторопласта марки GVWP (рис.3), с более низкой однородностью пор и пористостью и также с потерей производительности. Аналогичная картина наблюдалась и у мембран фирмы Сарториус при переходе от стерилизующей мембраны марки 11307 к марке 11107.

Результаты испытаний порометрических характеристик мембран МФАС-ОС-1 показали,

что новая технология позволяет обеспечивать размер пор в пределах стерилизующего (0.2 мкм) и удовлетворительную однородность пористого полотна мембраны - по показателю размера пор - в пределах 5%. Далее дело - за производителем, за жестким соблюдением параметров технологического процесса и принципиальной позицией ОТК. В течение 2003 г. планируется проведение параллельного контроля размера пор мембран каждой партии независимым экспертом.

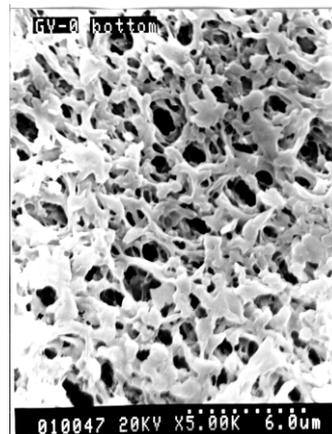


Рис. 3

## Мембраны для контроля стерильности растворов МФАС-КС

Проведены испытания мембран марки МФАС-КС (раз-



Рис. 4

мер пор 0,45 мкм), в двух видах фильтрационных ячеек, наиболее часто используемых при контроле стерильности лекарственных средств, обеспечивающих низкую вероятность микробной контаминации - стеклянной (рис. 4) и пластмассовой (рис. 5). Показано, что мембраны МФАС-КС мо-



Рис. 5

гут использоваться в качестве фильтров для контроля стерильности лекарств (в соответствии с ГФ XI) при условии строгого соблюдения условий применения, представленных в специальных инструкциях изготовителя мембран.



АО «Медис Логистик»

Москва, Электролитный пр., д. 17а, офис 510

Тел. (095) 113-84-69. Факс (095) 317-85-72

E-mail: info@medis-logistic.ru http://www/medis-logistic.ru

# Микрофилтрационная очистка технологических сред в процессах биологического синтеза

■ А.А.Горшков, канд. хим. наук, директор ООО НПП «Экспресс-Эко»

■ А.Ю.Котова, канд. биол. наук, нач. отдела маркетинга ООО НПП «Экспресс-Эко»

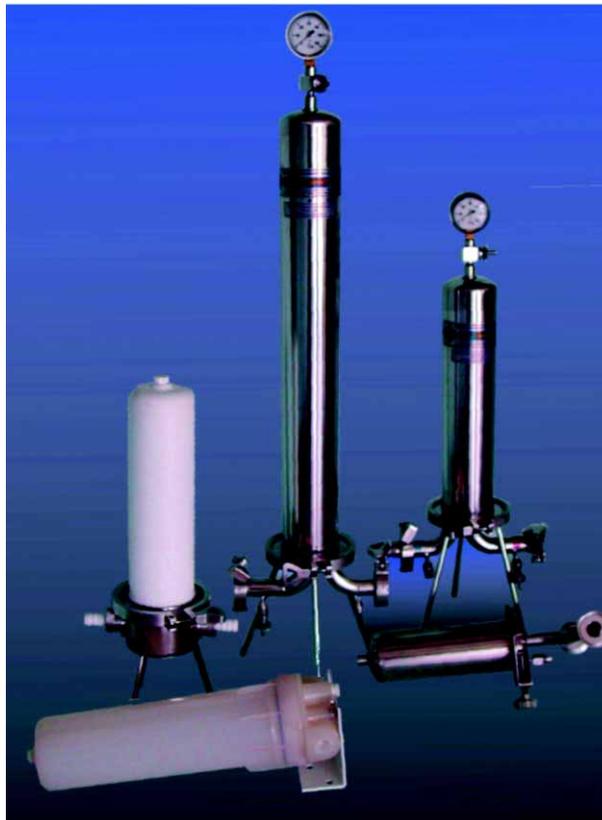
В России на сегодняшний день существует несколько десятков фармацевтических предприятий, основное направление деятельности которых связано с биологическим синтезом субстанций для производства антибиотиков, иммуноферментных и гормональных препаратов. НПП «Экспресс-Эко» более 10 лет успешно сотрудничает со многими предприятиями этой отрасли и на сегодняшний день накоплен положительный практический опыт решения целого ряда задач микрофилтрационной очистки жидких и газообразных технологических сред в процессах биологического синтеза. В данной статье мы остановимся только на решении задач, являющихся общими и наиболее распространенными для предприятий данного направления:

1. филтрационная очистка продуктов биологического синтеза;
2. стерилизующая филтрация сжатого воздуха, подаваемого на ферментаторы, инокуляторы и посевные аппараты;
3. тонкая очистка пара, используемого для стерилизации емкостей, трубопроводов и прочего оборудования.

## 1. Филтрационная очистка биотехнологических продуктов

с высоким содержанием белковой субстанции является трудоемкой и сложной в техническом исполнении задачей. Это связано с рядом факторов. Во-первых, на стадиях предфилтрации в продукте очень высокое содержание белковых частиц, что приводит к очень быстрому забиванию фильтров. Во-вторых, особенность очистки белковых субстанций состоит в том, что имеет место равномерное распределение грязевой нагрузки во всем диапазоне микрочастиц – от 0,2 мкм до 10 мкм. В-третьих, при тонкой и стерилизующей филтрации белковых препаратов существенно снижается содержание белка в пермеате вследствие адсорбции белковых компонентов материалом фильтра. С подобной проблемой мы столкнулись и при работе с сывороткой крови. Так, например, необходимо избежать сорбции альбуминоглобулиновой фракции белка при филтрации сыворотки крови для выделения ростстимулирующих и иммуномодулирующих веществ.

Специалисты НПП «Экспресс-Эко» в течение последнего



года провели ряд экспериментов и разработали принципиальную схему очистки белковых препаратов с помощью микрофилтрационного оборудования патронного типа.

В ходе экспериментов необходимо было решить две задачи:

- ✓ разработать технологическую систему филтрации, обеспечивающую необходимое

качество получаемого продукта при разовом объеме фильтруемой жидкости от 100 до 1000 л при низких удельных затратах.

- ✓ исследовать сорбционные свойства полимерных фильтровальных материалов по отношению к белку.

До сих пор большинство фармацевтических предприятий использует для очистки белковых препаратов фильтры дискового типа. Преимущество применения патронной филтрации состоит, прежде всего, в увеличении производительности системы, поскольку производительность 10-ти дюймового фильтроэлемента в 5-10 раз выше производительности дискового фильтра диаметром 293 мм. С помощью системы однопатронных фильтродержателей можно в один прием отфильтровать от 50 до 1000 л субстанции в зависимости от исходной загрязненности и вязкости среды. Кроме того, применяемые фильтроэлементы подвергаются отмывке, регенерации и автоклавированию, могут использоваться повторно, что существенно снижает удельные затраты на филтрацию.

Предварительная очистка

белковых субстанций осуществляется в несколько ступеней. Выбор первой ступени определяется способом предварительной обработки субстанции. Если продукт биосинтеза или сыворотка крови подвергается предварительному центрифугированию, то после центрифугирования субстанция может сразу же фильтроваться через фильтр с порогом задержания частиц 1-3 мкм. К сожалению, некоторые продукты биологического синтеза не удается подвергнуть предварительному центрифугированию из-за сильного вспенивания субстанции. В случае, когда центрифугирование жидкости не производится, а субстанция декантируется с осадка, необходимо использовать более грубые предфильтры с порогом задержания частиц 5-10 мкм. На стадиях предварительной очистки используются волоконные фильтрующие материалы, которые обладают высокой задерживаю-

щей способностью по отношению к крупным частицам, таким, как остатки клеточной массы, полуразрушенные частицы гема и т.п.

Тонкая очистка субстанции проводится с помощью мембранных фильтрующих элементов. Выбор материала мембраны определяется технологической задачей: что необходимо получить в результате фильтрации. Если необходимо оставить в фильтрате практически всю белковую фракцию для дальнейшего выделения и концентрирования на ультра- или нанофильтрах, то необходимо использовать фильтрующие материалы, обладающие наименьшим уровнем сорбции белка.

Специалисты НПП «Экспресс-Эко» подбирают систему фильтрации продуктов биосинтеза, исходя из каждой конкретной задачи, максимально учитывая все требования и пожелания заказчика.

**2. Очистка сжатого воздуха**

Сжатый воздух подается на ферментаторы, инокуляторы и посевные аппараты. Для очистки воздуха от пыли, паров масла и воды, т.е. получения воздуха, соответствующего классу 1 ГОСТ 17433-80, рекомендуем использовать гидрофобные глубинные фильтроэлементы патронного типа из модифицированного полиэтилена и из фторопласта-4 с порогом задержания частиц 1-5 мкм. Поскольку пары влаги и масла имеют более высокие значения динамической вязкости, чем значения динамической вязкости воздуха, то на поверхности гидрофобного фильтрующего слоя происходит эффективное сепарирование паров воды и масла, воздух идет сухой и чистый. Термохимическая инертность фторопласта-4 позволяет использовать фильтрующие элементы для фильтрации любых сред в ин-

**Таблица 1**

**ВЫБОР СИСТЕМЫ ФИЛЬТРАЦИИ СЖАТОГО ВОЗДУХА И ПАРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСХОДА**

Назначение оборудования	Расход газа (м³/час) Расход пара (кг/ч)	Корпусное оборудование	Сменные фильтрующие элементы
Предварительная фильтрация	150-300	Многопатронный фильтродержатель <b>ДФМП-НС-300</b> (5 элементов высотой 250 мм)	ЭФП-ПЭ-5-250-Т-Р (5 шт.) или ЭФП-Ф4-10-250-Т-Р (5 шт.)
	150-350		ЭФП-Ф4-5-250-Т-Р (5 шт.)
	80-150	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-600-А7</b>	ЭФП-ПЭ-5-500-Т-Р или ЭФП-Ф4-5-500-Т-Р
	80-150		ЭФП-Ф4-10-500-Т-Р
	20-80	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-300-А7</b>	ЭФП-ПЭ-5-250-Т-Р или ЭФП-Ф4-5-250-Т-Р
	20-80		ЭФП-Ф4-10-250-Т-Р
	до 20	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-150-А7</b>	ЭФП-ПЭ-5-125-Т-Р или ЭФП-Ф4-5-125-Т-Р
	до 20		ЭФП-Ф4-10-125-Т-Р
Стерилизующая фильтрация газов и тонкая очистка пара	до 100	Многопатронный фильтродержатель <b>ДФМП-НС-300</b> (5 элементов высотой 250 мм)	ЭПМ.Ф-0,2/0,2-250-А7 или ЭФП-Ф4-0,2-250-ТР
	150-300		ЭФП-Ф4-1-250-ТР
	до 50	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-600-А7</b>	ЭПМ.Ф-0,15/0,25-500-А7 или ЭФП-Ф4-0,2-500-Т-Р
	80-150		ЭФП-Ф4-1-500-Т-Р
	до 20	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-300-А7</b>	ЭПМ.Ф-0,2/0,2-250-А7 или ЭФП-Ф4-0,2-250-ТР
	20-80		ЭФП-Ф4-1-250-ТР
	до 10	Однопатронный фильтродержатель <b>ДФ-НС-150-А7</b>	ЭФП-Ф4-0,2-125-ТР
	до 20		ЭФП-Ф4-1-125-ТР

тервале температур от -30 до 170 °С, фильтрующие элементы выдерживают любые способы стерилизации, в том числе острым паром в линии. Эффективность задержания частиц фильтроэлементов из фторопласта-4 не менее 99%. Имеется возможность многократной регенерации фильтроэлементов (5-8 раз) и повторного использования. Фильтрующие фильтроэлементы из модифицированного полиэтилена характеризуются более низкой эффективностью задержания частиц (95-98%), но имеют более высокую пропускную способность, легче регенерируются (до 15 раз). Рабочая температура фильтроэлементов из полиэтилена - до 100 °С. Глубинные фильтроэлементы из фторопласта-4 и модифицированного полиэтилена изготавливаются многослойными, т.е. в одном фильтроэлементе сочетаются предфильтр и финишный фильтр, что позволяет равномерно распределить грязевую нагрузку и существенно увеличить ресурс работы фильтра.

Для получения сжатого воздуха, соответствующего классу "0" ГОСТ 17433-80, необходимо использовать каскадную двух- или трехступенчатую систему фильтрации. На первых ступенях используются описанные выше фильтроэлементы из фторопласта-4 или модифицированного полиэтилена, на финишной ступени - фильтроэлементы глубинного или мембранного типа из фторопласта с порогом задержания частиц 0,2 мкм.

Мы имеем опыт и необходимое оборудование для очистки воздуха от 10 л/час до 500 м³/час.

При небольших расходах по воздуху и пару устанавливаются однопатронные фильтродержатели. Держатели монтируются в линию колпаком вниз, для того, чтобы колпак служил конденсатосборником для сбора и сброса конденсата.



### 3. Очистка пара

Очистку пара мы предлагаем проводить также в один или два этапа, используя фильтроэлементы из фторопласта-4. Предфильтрация осуществляется с помощью фильтроэлементов с порогом задержания частиц 10 мкм, финишная очистка - 1 мкм.

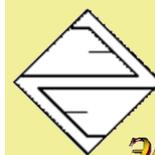
Для решения задач очистки газов изготавливаются фильтродержатели специальной конструкции, имеющие конденсатосборник со сливным краном. НПП «Экспресс-Эко» выпускает серию фильтродержателей, выбор которых зависит от объемного (массового) расхода газа. Самый большой фильтродержатель, рассчитанный на очистку воздуха с производительностью до 500 м³/час, имеет внутренний объем 24,5 дм³, таким образом, на него не распространя-

ются ограничения в эксплуатации, как на сосуд, находящийся под давлением. При небольших расходах пара - до 150 кг/час - используются однопатронные фильтродержатели.

В таблице 1 приведены общие рекомендации по выбору фильтрационных систем для очистки пара и воздуха. В то же время, необходимо помнить, что при выборе системы учитывается не только расход газа или пара, но также и давление, диаметры трубопроводов, температура среды, требования к степени очистки и т.д. Поэтому практически в каждом конкретном случае специалисты НПП «Экспресс-Эко» просчитывают систему, исходя из конкретных технических условий.

Изделия, производимые НПП «Экспресс-Эко», прошли технические, токсикологические и медицинские сертификационные испытания в соответствии с ГОСТ 15.013 и рекомендованы Минздравом РФ к применению в медицинской практике. НПП «Экспресс-Эко» имеет лицензию

Минздрава РФ на производство фильтрационного оборудования, как изделий медицинской техники. Оборудование, производимое НПП «Экспресс-Эко», сертифицировано в системе ГОСТ Р, как изделие медицинского назначения.



**ЭКСПРЕСС-ЭКО**

249034, Россия,  
Калужская область,  
г. Обнинск, пр. Ленина, 200-28  
Для переписки:  
249039, г. Обнинск 9, а/я 9086  
Тел./фаис: (08439) 6-02-24,  
6-58-35, 6-07-08, 7-48-68  
E-mail: filter@obninsk.com,  
<http://www.express-eco.ru>

# «ДОМНИК ХАНТЕР»: ТЕСТИРОВАНИЕ ГАЗОВЫХ ФИЛЬТРОВ АЭРОЗОЛЬНЫМ МЕТОДОМ

■ Г-н Дэвид Бинс (David Binns) «Домник Хантер»

Компания «Домник Хантер Груп Лтд» основана в 1963 г. и является международной группой компаний, производящих фильтры и фильтровальное оборудование для высококачественной конечной очистки и фильтрации жидкостей и газов в различных областях промышленности и в широком диапазоне применений.

Достижения компании в новейших технологиях и объемах экспорта по достоинству оценены 7 Британскими Королевскими наградами в области индустрии. В 1987 г. компания «Домник Хантер» стала первой из ан-

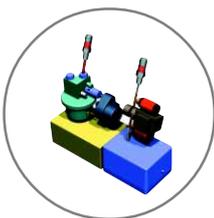


глических компаний, получивших регистрацию ISO9001, а в 2001 г. также сертифицирована по ISO14001.

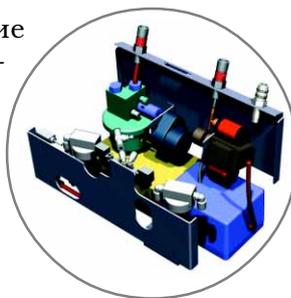
Компания имеет торговые представительства и агентства в 24 странах. 7 заводов компании имеют общую площадь более 60 000 кв.м, включая лабораторные и офисные помещения. Персонал компании насчитывает более 1300 человек по всему миру.

Подразделение «Фильтровальные Процессы» специализируется на производ-

стве и поставках высокока-



стве и поставках высокока-

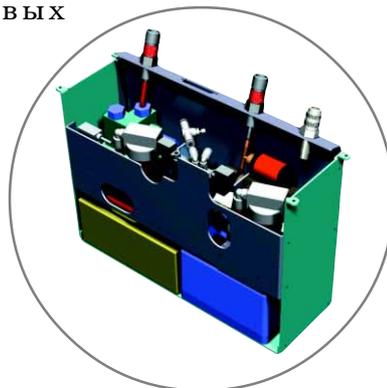


чественных фильтров для осветления, стабилизации и стерилизации жидкостей и газов. Мы имеем колоссальный опыт в фильтрации, что позволяет нам предложить наиболее эффективные решения для Заказчика с точки зрения экономии капиталовложений. Основные области применения наших фильтров в лабораториях и производстве:

- медпрепаратов и ферментационные процессы,
- соки-воды, пиво, вина, ликеро-водочные изделия
- пищевые и молочные продукты
- химическая и лакокрасочная промышленность, электроника
- косметика и парфюмерия.

## Практическое решение контроля целостности стерильных газовых фильтров

Поиск эффективного и практичного метода проверки гидрофобных стерильных газовых

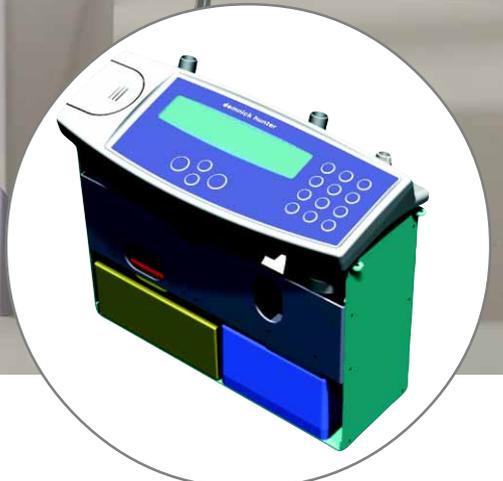


фильтров (как глубинных, так и мембранных) привел компанию «Домник Хантер» к разработке в 1990 г. уникальной компактной переносной системы Valairdata, которая использует метод аэрозольного теста.

С тех пор аэрозольный тест широко используется, как стандартный метод контроля целостности газовых (как правило, воздушных) фильтров в различных областях промышленности. На сегодня уже выпущено второе поколение установок — Valairdata II.

## Ограничения существующих методов контроля с увлажнением

Контроль целостности стерильных газовых фильтров ме-



тодом увлажнения зачастую не дает нужного результата в силу целого ряда причин:

- требование полностью очистить и затем полностью смочить гидрофобную поверхность фильтра при использовании жидкости с низким поверхностным натяжением (вода/изопропиловый спирт = 60/40)
- длительные времена стабилизации, связанные с тестами методом увлажнения
- проблемы при тестировании мульти-картриджей
- требование полностью высушить фильтровальную поверхность (картридж) после тестирования и т.п.

### Преимущества аэрозольного теста

Прибор Valairdata использует в качестве основы принцип стерильной фильтрации газа. Использование аэрозоля в этом случае является наиболее надежным, эффективным и достоверным, оставаясь при этом очень простым и быстрым.

- 30 секунд для тестирования 10-дюймового картриджа без демонтажа его из линии
- фильтр можно использовать сразу после проведения теста
- легко применим для мультикартриджных систем

### Новое поколение Valairdata II

Портативный прибор Valairdata II добавил к уже суще-



Рис. 1

ствующим преимуществам компактность, эргономичный дизайн и полную валидируемость.

- результаты тестирования 100% коррелируются с аэрозольными бактериальным и вирусным тестами
- повышенная чувствительность по сравнению с «мокрыми» тестами, особенно для мультикартриджей
- портативность, удобный доступ, простота обслуживания и эксплуатации прибора
- применим, как для лабораторных фильтров, так и к фильтрам для многотоннажных производств
- хранение в памяти до 200 результатов теста

- аккумуляторная батарея на 2 часа непрерывной автономной работы
- интегральная проверка системы перед каждым тестом
- вывод результатов на персональный компьютер
- программное обеспечение полностью соответствует требованиям GMP 21CFR Part 11

### Принцип работы:

Valairdata использует принцип подачи на фильтровальную перегородку высококонцентрированного аэрозоля с размером частиц 0,2-0,3 мкм. Этот размер называют размером наиболее проникающих частиц – MPPS (most penetrating particle size).

MPPS является функцией механизмов захвата частиц из воздушного потока материалом фильтровальной перегородки и является наиболее точной характеристикой для оценки эффективности воздушных фильтров (см. рис. 1).

Во время теста в систему подаются около 109 аэрозольных частиц и каждая частица, проникающая сквозь фильтровальную перегородку, измеряется лазерным счетчиком частиц. Процент проникновения вычисляется прибором Valairdata II и выводится на дисплей. Проникновение сопоставляется со стандартным бактериальным аэрозольным тестом, проведенным при определенной подаче газа для данного типа картриджа и на этом основании делается вывод «годен/негоден»

для испытываемого фильтровального элемента.

### Генератор аэрозоля

Частицы аэрозоля в диапазоне MPPS производятся генератором

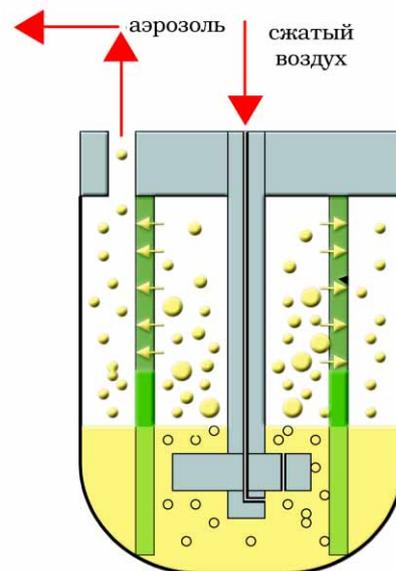


Рис. 2

ром (ячейка Ласкина, см. рис. 2) из высокоочищенного белого минерального масла, соответствующего требованиям FDA (номер 178-3620(a)). Воспроизводимость распределения частиц по размеру от теста к тесту в пределах MPPS является важнейшим достоинством прибора Valairdata II. Известные традиционные генераторы аэрозолей имеют большой размер в силу необходимости «выдержки» кап-

люсы

Каждая частица, проникающая сквозь фильтровальную перегородку, измеряется лазерным счетчиком частиц. Процент проникновения вычисляется прибором Valairdata II и выводится на дисплей. Проникновение сопоставляется со стандартным бактериальным аэрозольным тестом, проведенным при определенной подаче газа для данного типа картриджа и на этом основании делается вывод «годен/негоден»

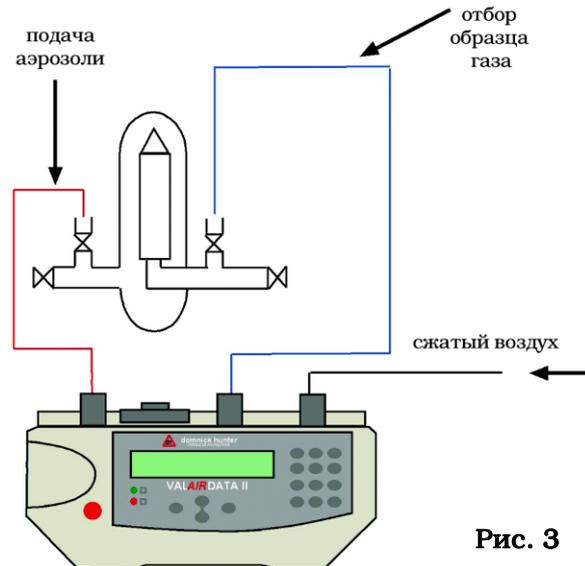


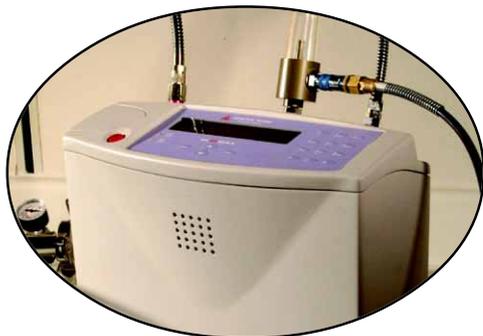
Рис. 3

леобразующих камер для исключения попадания частиц большого размера в поток воздуха, подаваемого на фильтр.

«Домник Хантер» разработал миниатюрный генератор, позволяющий надежно контролировать распределение частиц, исключая образование больших капель.

**Регистрация частиц аэрозоля**

Частицы аэрозоля, проникающие через фильтровальную перегородку, регистрируются чувствительным лазерным счетчиком частиц. В камере счетчика лазерный луч отражается проходящей частицей на параболическое зеркало, которое фокусирует свет на фотодиод. Выходной сигнал от фотодиода пропорционален размеру и количеству частиц в воздушном потоке. Программа вычисляет проникновение и выдает сообщение «тест пройден/не пройден» и текущую величину проникших частиц в %.



Выполняя каждый тест, прибор вначале производит процедуру автоматической очистки для того, чтобы минимизировать перенос аэрозоля, а также самодиагностику прибора, включая срабатывание внутренних клапанов и проверку состояния лазерной ячейки.

Вдобавок выполняется специальная подпрограмма проверки очень больших дефектов фильтра, которая в аварийном случае немедленно остановит тест во избежание порчи чувствительного лазерного датчика.

**Проведение теста**

Прибор Valairdata II специально разработан так, чтобы максимально упростить процедуру работы и минимизировать время на проведение теста.

Типичный пример работы показан на рис.3. Valairdata II подключают к корпусу фильтра при помощи двух цветных трубок с соответствующей кодировкой и к источнику сжатого воздуха (обычно 6 бар из системы КИП). По одной из трубок поступает



аэрозоль, а по другой отводится газ для анализа. При тестировании можно выбрать соответствующую программу из 100 уже имеющихся стандартных профилей или ввести индивидуальные параметры (например, время тестирования и объем корпуса фильтра).

В случае использования на производстве стерилизующих газовых фильтров при переходе с продукта на продукт фильтры и процесс необходимо каждый раз валидировать.

Valairdata II в этом отношении полностью соответствует требованиям FDA, Европейского Агентства Контроля Медпрепаратов (ЕМЕА), фармакопеем Европейской, Британской и США, Ассоциации Парентеральных Форм (PDA).

**Группа технической поддержки**

«Домник Хантер» имеет в своем распоряжении команду высококвалифицированных ученых, инженеров и техников, способ-



ных дать ответ на вопросы любой сложности и предложить Заказчику наилучшее решение.

Услуги включают в себя:

- разработку валидационных планов и протоколов
- тесты на фильтруемость
- консультации по проверке целостности, протоколы по промывке/стерилизации фильтров в линии
- аудит процесса для оптимизации фильтрации
- обучение персонала.

«Домник Хантер» считает своим долгом предоставлять заказчикам высокий уровень технической поддержки по всему миру, независимо от давности и вида поставленных фильтров. Мы поставляем лучшее оборудование именно тогда и туда, где Вы в нем нуждаетесь.



Представительство в России  
Москва 103001,  
Мамоновский переулок,  
д. 4, офис 2  
Тел. (095) 935-85-44,  
200-12-22, 200-12-59.  
Факс (095) 200-42-51.  
E-mail: droncorus@mtu-net.ru

# УСТАНОВКА «ВЛАДИСАРТ» ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ВОДЫ И АПИРОГЕННЫХ РАСТВОРОВ

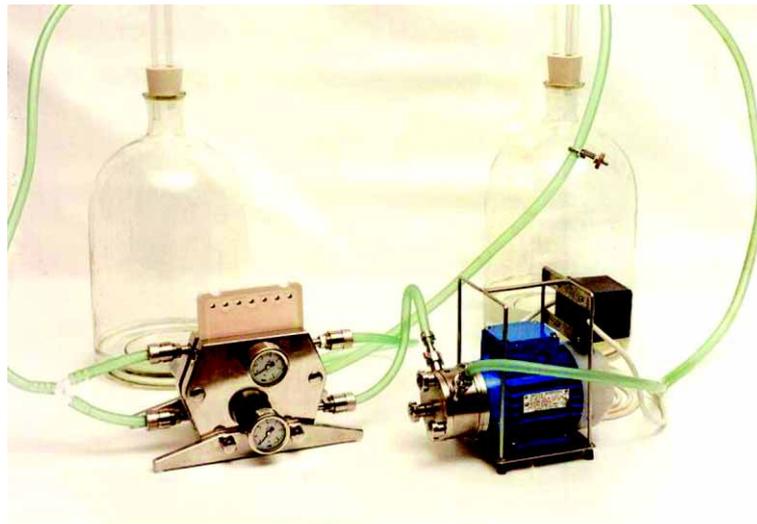
■ Н.С. Макаренко, руководитель отдела маркетинга и сбыта продукции ЗАО «Владисарт», г.Владимир

**Чистая вода является одним из основных компонентов технологического процесса получения лекарственных препаратов, а также необходимым условием достижения качества готового лекарственного средства. В фармацевтическом производстве различают воду очищенную и воду для инъекций или апиrogenную воду. Вода очищенная (Aqua purificata) не должна содержать диоксид углерода, нитраты и нитриты, аммиак, хлориды, сульфаты, кальций. Уровень микробиологической чистоты такой воды должен составлять не более 100 микроорганизмов в 1 мл. Вода очищенная используется для промывки и ополаскивания медицинской и фармацевтической тары, а также для приготовления неинъекционных лекарственных средств. Вода более высокого качества – вода для инъекций (Aqua pro injectionibus) – должна отвечать требованиям воды очищенной и не содержать бактериальных эндотоксинов, антимикробных веществ и других добавок. Апиrogenная вода предназначена для приготовления инъекционных и буферных растворов, культуры клеток, офтальмологических и других лекарственных средств.**

Для получения воды очищенной и воды для инъекций используются методы дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса и другие. Большинство российских аптек, ЛПУ и ряд фармпроизводств традиционно укомплектованы дистилляторами различной производительности. Вода, получаемая на дистилляторах, соответствует по качеству «воде очищенной», однако, не всегда может быть апиrogenной. Повышение качества

воды и обеспечение показателя «апиrogenность» могут быть достигнуты введением второй ступени дистилляции или заменой дистилляторов на обратно-осмотические установки.

Однако, апиrogenную воду и апиrogenные растворы можно получать и ультрафильтрацией, применяя мембраны с отсечением 10 и 20 кД. Именно этот подход реализован при разработке ультрафильтрационной «Установки «Владисарт» для получения воды инъекционной из



воды очищенной» (ТУ 9452-004-00212038-2002). Установка монтируется после дистиллятора и вместе с ним является альтернативой как дорогостоящей обратноосмотической установке, так и энергоёмкому бидистиллятору.

При разработке установки учитывались требования GMP к системам такого типа. Установка «Владисарт» представляет собой закрытую систему со сменными мембранными элементами кассетного типа. Она

состоит из блока фильтрации, нагнетательного насоса и приёмной ёмкости, снабжённой устройством для «стерильного дыхания». Конструкция установки и применённые в ней материалы позволяют производить очистку и стерилизацию её без разборки (CIP и SIP), а также осуществлять контроль фильтров на целостность перед или после процесса фильтрации.

Принцип действия установки состоит в том, что дистиллят под давлением, создаваемым насосом, подаётся на мембранные фильтры. При помощи клапана рабочее давление регулируется от 1 до 4 бар. Дистиллят при прохождении через установку разделяется на воду апиrogenную (фильтрат) и обратную (концентрат). Приёмная бутылка с апиrogenной водой снабжена устройством для «стерильного дыхания». По окончании фильтрации шланг, подающий воду в бутылку, от



ключается, и бутылка остаётся плотно закрытой для последующей транспортировки и хранения до 24 часов.

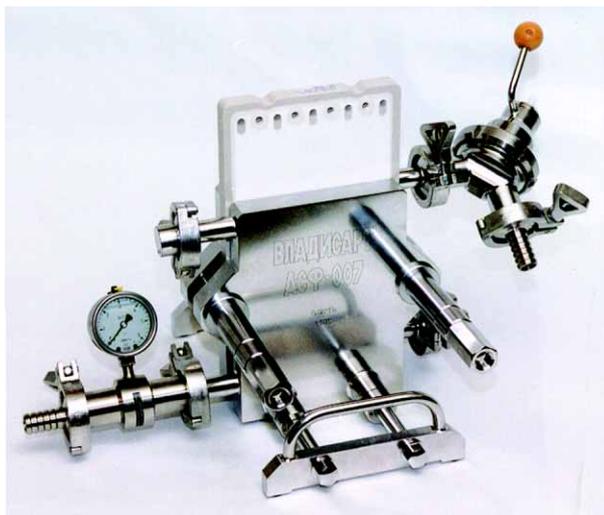
Установка прошла технические и токсикологические испытания во Всероссийском НИИ Медицинской техники, клинические испытания – в НИИ Фармации Минздрава РФ. Медицинские испытания в ММА им. И. М. Сеченова, в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко Министерства обороны РФ и клинической больнице № 7 г. Москвы подтвердили, что установка может успешно использоваться в лечебных учреждениях – госпиталях, больницах, аптеках для получения инъекционной воды и инъекционных растворов. Установка «Владисарт» внесена в Государственный реестр медицинских изделий (Регистрационное удостоверение № 29/17030602/4575-02 от 28.11.2002 г.), имеет сертификат ГОСТ-Р.

Такая установка может также использоваться для возврата в производственный цикл воды после ополаскивания и отработанных моющих растворов после мойки оборудования, посуды и т.п., приготовленных на основе воды повышенного качества (обессоленной, дистиллированной, умягчённой, очищенной). Использование установки «Владисарт» позволяет снизить энергетические затраты на приобретение моющих средств, расход воды, сбросы в канализационную сеть.

Примером использования ус-

тановки для получения инъекционных растворов может служить опыт ЗАО «Фармация» г. Владимира. На базе ЗАО «Фармация» при сотрудничестве с ЗАО «Владисарт» организовано производство воды для инъекций и инъекционных

растворов – глюкозы, физрастворов, новокаина, левомицетина, хлористого калия, хлористого кальция и других. На небольших площадях ЗАО «Фармация» производит до 35000 флаконов (400 мл) растворов в месяц, обеспечивая больницы г. Владимира и области необходимыми препаратами. Система получения апирогенной воды и растворов была создана на основе установки «Вла-



дисарт» и имеющихся в наличии дистилляторов. Пропускная способность системы составляет до 120 л/час. Розлив осуществляется непосредственно во флаконы, которые затем подвергаются термической стерилизации. Сравнительно невысокие капитальные затраты на приобретение фильтровальной установки «Владисарт» позволили достаточно быстро окупить их. Фильтрующий модуль работает уже на протяжении 5 лет, подвергаясь периодической промывке и очистке специальным средством. Контроль качества получаемой воды и раство-

ров проводится областной контрольно-аналитической лабораторией при ЦГСЭН г. Владимира, и ни одна партия не вызвала причин для беспокойства, как со стороны производителя, так и со стороны контрольной лаборатории. В ближайшее время состоится пуско-наладка второй линии по производству инъекционных растворов.

Такие же установки используются в аптеке госпиталя им. Вишневского, в Военном госпитале № 574 (г. Москва) и ряде других ЛПУ.

Успешно и эффективно используются установки для фильтрации в производстве нафтизина на фирме «Лекко» и в «Славянской аптеке» (г. Покров).

ЗАО «Владисарт» является единственным российским производителем установок и фильтрующих кассетных элементов для ультра- и микрофильтрации в тангенциальном потоке. Фильтрующие элементы изготавливаются по технологии, из комплектующих и на оборудовании фирмы «Сарториус АГ» (Германия). Вся технология изготовления, включая контроль, соответствует немецким стандартам. Поэтому фильтрующие элементы по своим показателям не отличаются от зарубежных аналогов.

**ЗАО «Владисарт» гарантирует и обеспечивает сервисное обслуживание поставляемых систем, включая выезд на место и обучение персонала.**



**ЗАО «ВЛАДИСАРТ»**  
 Россия, 600031 г. Владимир,  
 ул. Добросельская, 191 Г  
 ТЕЛ. / ФАКС (0922) 21 34 86 /  
 31 29 68 / 31 27 55  
 Email: [vladisart@vtsnet.ru](mailto:vladisart@vtsnet.ru)  
[www.vladisart.ru](http://www.vladisart.ru)

# КОМПЕТЕНТНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ – НАША ФИЛОСОФИЯ

■ Е.Е.Каталевский, генеральный директор, к.х.н., академик АМТН РФ, ЗАО «Владисарт», г.Владимир

**Закрытое акционерное общество «Владисарт» – предприятие с иностранными инвестициями – образовано в 1990 году, как результат плодотворного сотрудничества между фирмой «Сарториус АГ» (Германия) и министерством химической промышленности СССР.**

ЗАО «Владисарт» является одним из немногих предприятий России, которое, сочетая достижения немецких и отечественных специалистов, производит и поставляет уникальное сепарационное оборудование и материалы для таких важнейших отраслей, как производство вакцин, сывороток, инфузионных растворов и напитков.

Предприятие осуществляет свою деятельность в соответствии с лицензией Минздрава РФ № 42/98-345-0551 от 30 апреля 1998 г.

Особое место в деятельности предприятия занимает производство и поставка оборудования, приборов и материалов для

микробиологического контроля питьевой воды, напитков, пищевых продуктов, фармацевтических препаратов, в том числе комплектов для контроля стерильности жидких лекарственных средств. Оборудование и материалы, поставляемые от фирмы «Сарториус АГ», имеют международные сертификаты и внесены в Регистрационное удостоверение Минздрава № 2000/373 от 4 августа 2000 г.

Широкое сотрудничество предприятия с ведущими научно-исследовательскими учреждениями – ВНИИМедтехники, ВНИИМикробиологии МО РФ, НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды и другими – позволяет создавать и обеспечивать отечественную науку и производство высокоэффективными, специальными, отвечающими мировым стандартам продуктами, способствующими развитию и совершенствованию медицинской и пищевой промышленности.

Продукция собственного

производства ЗАО «Владисарт» имеет сертификаты Департамента госсанэпиднадзора Минздрава РФ, ряд изделий имеют регистрационное удостоверение Минздрава РФ, как изделия медицинской техники и сертификаты соответствия ГОСТ – Р.

У предприятия более 1000 клиентов. География связей предприятия – от Калининграда на западе до Хабаровска на востоке и от Ханты-Мансийска на севере до Минеральных вод на юге.

Тесно сотрудничает предприятие с коллегами и потребителями в странах СНГ: Казахстан, Молдова, Украина, Беларусь, Грузия – страны, в которых знают «Владисарт», как компетентного и очень надежного партнера.

Помимо основной производственно-коммерческой деятельности «Владисарт» осуществляет функции консультационно-методического центра «Сарториус» для специалистов России и стран СНГ.

**Предприятия, работающие по стандарту GMP или ведущие подготовку своих производств к аттестации, могут без колебаний положиться на качество наших продуктов и иметь в нашем лице оперативного, надежного и относительно недорогого партнера.**

**САРТОРИУС** **ВЛАДИСАРТ** **VLADISART**

**ЗАО «ВЛАДИСАРТ»**

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕПАРАЦИИ И ФИЛЬТРАЦИИ**

- промышленное и лабораторное концентрирование и разделение биологических и фармацевтических продуктов
- предварительная и стерилизующая фильтрация жидких сред, воздуха и пара
- получение воды для инъекций и апиrogenных растворов
- ферментация
- микробиологические, физико-химические и бактериологические исследования

**ВЛАДИСАРТ** **VLADISART**

**ЗАО «ВЛАДИСАРТ»**  
Россия,  
600031 г.Владимир,  
ул.Добросельская, 191 «Г»  
Тел./факс (0922) 21 34 86;  
31 29 68; 31 27 55  
Email: [vladisart@vtsnet.ru](mailto:vladisart@vtsnet.ru)  
[www.vladisart.ru](http://www.vladisart.ru)

# НОВЫЙ ПОДХОД К СТАРОЙ «ГРЯЗНОЙ» ПРОБЛЕМЕ ИЛИ О СОВРЕМЕННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АКТИВИРОВАННОГО УГЛЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ СУБСТАНЦИЙ

■ М.А.Терентьев, канд.биол. наук (CUNO Europe)

*Желтый... Цвет, радующий глаз и слегка печальный душу цвет осенней листвы, печальный быстротечностью лета и тем, что вот и опять отпускная пора миновала, а отдохнуть толком так и не... Лирика...*

*Желтый!!! Цвет, ввергающий в черную тоску персонал предприятия, работающего с субстанциями при растворении очередного образца, партии порошка. Суровая проза жизни фармпроизводителя готовых лекарственных форм, и в особенности производителей субстанций.*

Постоянное вынужденное балансирование на натянутом канате цена-качество для многих канатоходцев из служб снабжения при закупке субстанций - это практически всегда срыв в сторону низкого качества из-за неосмотрительного телодвижения в сторону дешевого предложения. Пожинают плоды технологи и отделы качества. Во весь свой рост встает проблема обесцвечивания раствора. Проблема эта хорошо знакома всем, кто производит и использует субстанции. Какого цвета эта проблема? Помните? Да, забудем на время о желтизне и ответим дружно: УГОЛЬНО-ЧЕРНАЯ!

Одеваемся во все немаркое, перчатки, респиратор, маска или очки, все наглухо застегиваем, прикрываем надежно все, что может быть загрязнено, никаких щелей и неплотных прилеганий! И за дело! Начинаем работать с активированным углем. Грязная, неприятная, вредная и опасная работа. Для тех, кто сталкивается с ней по-поводу доработки небольших партий субстанций, приобретенных по дешевке, либо в результате недобросовестных действий поставщика, предложившего прекрасные образцы, а основная партия ни в какие ворота не лезет, это все же эпизод. Крайне неприятный, но эпизод. Для производителей же некоторых субстанций такая работа - это тяжелые угольно-черные будни. Каждодневная технологическая операция обесцвечивания - это, как правило, отдельное изолированное помещение, похожее по загрязненности на кочегарку, операторы с противогазами, к концу смены похожие на шахтеров, поднимающихся из забоя, особые меры взрывобезопасности и всюду угольная пыль, полностью убрать которую страшно тяжело. Пыль, все равно проникающая под одежду, лезущая в глаза и легкие, забивающая вентиляционные системы, пролезающая в любые щели, разносящаяся темным облаком по соседним помещениям. Увлажнять уголь, чтобы не пылил? Хорошая идея. Можно. Тем более, что многие производственники держат целые подразделения для промывки поставляемого им угля, чтобы довести его до удовлетворяющей фармацевтов чистоты, а отмывать его надо, между прочим, кислотой и затем апиrogenной водой. Опять наша «бережливость». Кто-нибудь дал себе труд тщательно подсчитать общие расходы на эту промывку? Это же целое промышленное производство, где те же проблемы с пылящим углем! Может быть, покупать отмытый уголь фармацевтической квалификации не дороже по общим затратам? Между тем, этот увлажненный после промывки уголь и засыпают в реактор. Таким образом, проблема пыления переносится на промышленное производство. А кроме проблем с вредными воздействиями на персонал и чистотой помещений еще целый букет технологических трудностей, о которых речь ниже.

Что же, отказаться от угля? Неужели ничего лучше не придумали? Неужели и в Западной Европе такие проблемы? Верьте - не верьте, но те же и даже еще более острые! С их культурой производства - и вот такая грязь, с их уровнем подхода к охране труда - и вот такие нечеловеческие рабочие условия! Невозможно!

Но вот придумали! Что-то вместо угля? Нет, не так радикально! Дело в том, что активированный уголь создан самой природой как будто бы специально для целей удаления побочных продуктов химического и микробиологического синтеза, которые приносят с собой цветность раствора и другие, столь неприятные службам качества, свойства, выводящие продукты за грань качественных. Активированный уголь - это относительно недорогой продукт природного происхождения, уникальные свойства которого используются человечеством уже сотни лет в производстве пищевых продуктов и лекарств. Первые документированные применения активированного угля с целью обесцвечивания в промышленном процессе в Европе относятся к 18 веку. Применение березового угля в государевых винокурнях для очистки высококачественных водок - это одна из таких производственных технологий, приоритетом на которую владеет Россия. Впрочем, о водке не здесь и не сейчас.

Активированный уголь уже много лет используют в фармацевтической промышленности для удаления загрязнений в процессе производства. Эти загрязнения - типичные производные химических реакций и биотехнологических процессов, образующих окрашенные побочные продукты.

Ниже описан традиционный процесс использования насыпного угля в сравнении с методикой использования фиксированного угля в удобных для работы фильтропатронах Зетакарбон. Использование фильтрационных систем Зетакарбон могло бы решить следующие проблемы, связанные с применением насыпного угля.

Тип производственной проблемы	Проявление проблемы
Воздействие на оператора	Угольная пыль, вредность производства
Качество	Чистота помещения, попадание угля в фильтрат, воспроизводимость результатов очистки
Затраты	Переработка бракованных партий продукта, переработка растворителей, низкая эффективность

## ЧТО ТАКОЕ АКТИВИРОВАННЫЙ УГОЛЬ

Для того чтобы понять принцип работы фильтров Зетакарбон, необходимо вспомнить, что такое активированный уголь. Его получают из разного органического сырья: древесины, костей, торфа и ореховой скорлупы. В связи с распространением заболеваний животных губчатой энцефалопатией, вирусами и при-

онами уголь, полученный из костей, использовать не рекомендуется, и обычно применяется уголь растительного происхождения. Исходный материал сначала активизируется одним из двух методов - паром или химическим (кислотным обугливанием). Характеристики угля зависят от метода активации. По сравнению с химическим методом, при котором образуются, в основном, макропоры (диаметр более 1 мкм), активация перегретым паром

приводит к преобладанию микропор (диаметр менее 100 нм) и мезопор (100 нм - 1 мкм). Активированный уголь применяют в пылевидной, экструдированной формах, а также в гранулах. Активированные угли имеют огромную площадь поверхности - более 500 м<sup>2</sup>/г. Чем выше удельная сорбционная площадь угля, тем выше его качество и тем более в нем микропор. Удаление загрязнений на них происходит путем адсорбции. Адсорбция обусловлена





дисперсионными силами Лондона - разновидностью вандерваальсовых сил. Адсорбируемые молекулы принадлежат, в основном, к органическим веществам, а также и неорганическим с большим молекулярным весом. На микропористых углях с большей эффективностью сорбируются низкомолекулярные вещества, на крупнопористых - преимущественно относительно крупные молекулы загрязнений. Эффективность адсорбции на угле определяется числом сорбционных сайтов на угле и параметрами процесса адсорбции: временем контакта, температурой и концентрацией загрязнителя. Сорбционную способность углей и количественное соотношение микропор и макропор в его структуре определяются по способности сорбировать разновеликие молекулы модельных загрязнителей: йода, метиленового синего, мелассы. Эти параметры характеризуются йодным числом, (высокое у микропористых углей), числом сорбции метиленового синего (высокое у углей с преобладанием мезопор) и мелассным числом (макропористые угли).

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

Насыпной уголь используется во многих химических процессах для получения действующих веществ и полупродуктов фармацевтических препаратов. Эти процессы обычно поддерживаются круглосуточно в трехсменном режиме из-за огромных расходов на остановку-пуск оборудования. При добавлении угля в реактор обычно используют самый мелкодисперсный - пылевидный уголь. Только эта форма угля может образовывать относительно стойкую взвесь и поддерживаться во взвешенном в жидкости состоянии при постоянном перемешивании. В сухом виде тонкий порошок угля очень пылит, и любые манипуляции с ним приводят к распылению его в воздухе. А эта пыль мало того, что вредна, но и очень взрывоопасна при высоких плотностях. Контакт с открытым пламенем или искрение могут вызвать очень разрушительный объемный взрыв.

На рисунке 1 показаны типичные стадии процесса, где используется насыпной уголь. В результате химической реакции в остеклованном (эмалированном) реакторе образуются окрашенные загрязнения. Для того чтобы конечный продукт был обесцвечен и прошел контроль качества, загрязнения необходимо удалить.

Для этого в реактор добавляют насыпной уголь. Чтобы защититься от угольной пыли и горячего едкого пара, оператор

должен надевать специальный костюм и противогаз. Из-за неудобства выгрузки и манипулирования остатками угля в упаковке обычно доза угля измеряется мешками, то есть используется неоптимальное количество угля. Многие производственные регламенты не устанавливают тип или количество используемого угля. По этой причине для своего удобства оператор использует избыточное количество активированного угля. Точное взвешивание навески угля для реактора затруднительно, а хранение небольших количеств менее 25 кг во вскрытых мешках очень хлопотно. На рисунке 1 показаны только фильтры, которые контактируют с продуктом. Но имеются также и дополнительные фильтры (например, фильтры PolyNet® с размером пор 1,0 мкм производства фирмы CUNO), которые используются на линии растворителя, ведущих к реактору. Простой линии такого капиталоемкого оборудования очень дороги и обычно превышают 7000 евро в час. Вот почему оборудование используется максимально эффективно. Этапы, ограничивающие интенсивность производства, являются проблемными и обречены на реконструкцию. Производственные мощности используются круглый год 24 часа в сутки с минимальным простоем. Растворитель заливают в реактор и нагревают до нужной температуры. Реагенты добавляют к растворителю и перемешивают. Как только реакция заканчивается, засыпают уголь. В некоторых случаях, перед тем, как удалить уголь, добавляют еще и кизельгур или диатомит как вспомогательные фильтрационные компоненты, облегчающие дальнейшее удаление угля. Раствор подвергается рециркуляции в течение необходимого времени. Отбирают пробы для определения уровня остаточной цветности с помощью спектрометра или спектрофотометрических методов. Как только достигаются необходимые кондиции качества, продукт передают в кристаллизатор. Перед реализацией продукта проводится финальная оценка качества, которая определяет уровень остаточных загрязнений и цветности.

**Проблемы, связанные с использованием насыпного угля**

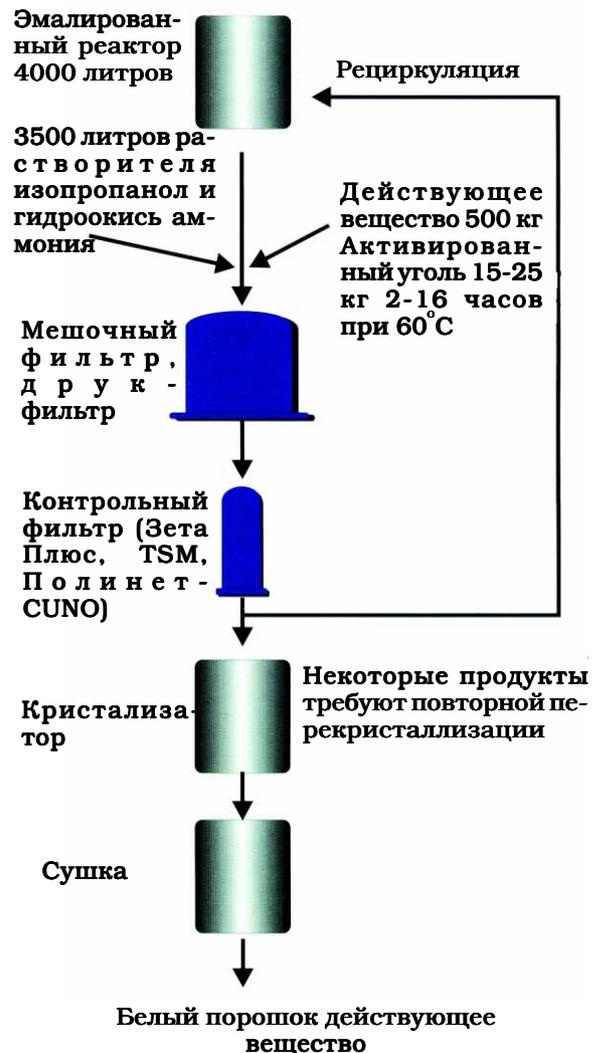
Многие производители тонких химикатов имеют проблемы с насыпным углем. Эти проблемы сосредоточены вокруг трех основных аспектов, связанных с использованием угля, а именно: риск для оператора, качество обработки, а также стоимость процесса и сопутствующих операций.

Как только уголь засыпают в реактор, начинается адсорбция побочных продук-

тов и примесей. Она может быть недостаточно эффективной, так как частицы угля хаотично движутся в реакторе и сорбция имеет случайный характер. Как только показатели качества будут достигнуты, уголь необходимо удалить. Возникает проблема выгрузки угля. Оператор должен опять контактировать с углем, растворителем, раствором продукта и загрязнениями.

**Вопросы безопасности персонала**

**Риск от угольной пыли:** Уголь обычно используется в пакетах, которые оператор должен открыть и высыпать в реактор. Риск оператора заключается в вероятности получить заболевание легких от угольной пыли. Для того чтобы избежать этого, операторы должны надевать спецодежду, в состав которой входят и специальные маски. Угольная пыль также пожаро- и взрывоопасна. Более того, когда уголь увлажняется, он сорбирует кислород из окружающей среды. Наконец, перед тем, как снять средства защиты, необходимо тщательно очистить помещение. Все это означает, что простая стадия добавления угля в реактор - целый комплекс действий, и что технологические проблемы не ограничиваются только тем, что происходит в реакторе.



**Рис. 1. Типичная технологическая схема обесцвечивания полупродуктов фармацевтических субстанций с насыпным углем**



**Риск от испарений реактора:** Поскольку реактор обычно содержит растворы опасных химикатов при повышенных температурах, оператор должен надевать средства защиты органов дыхания для того, чтобы избежать воздействия химических испарений, а не только угольной пыли. Так как на этой стадии реактор открыт, возможно также загрязнение продукта из атмосферы рабочего помещения.

**Вопросы качества**

**Очистка:** Для предотвращения перекрестного загрязнения между производственными партиями продукта необходима очистка всей производственной линии. Удаление всех частиц угля из емкостей, кранов, труб требует больших затрат времени, и даже валидировать эту очистку очень дорого.

**Загрязнение частицами угля:** Проскок угля при его удалении приводит к появлению черных частиц в конечном продукте, и это не такой уж редкий дефект. Кроме того, уголь можно увидеть и в установке восстановления растворителя, что влечет за собой дополнительные проблемы.

**Воспроизводимость эффективности очистки:** Случайная природа контакта молекул загрязнений и адсорбции на частицах пылевидного угля в реакторе определяет нестабильность эффективности очистки от партии к партии продукта. Это может привести к дорогой переработке некондиционных партий продукта. В результате переработка партий продукта, не соответствующих нормам качества, влечет огромные дополнительные расходы.

**Стоимость вопросов**

**Переработка недостаточно очищенных партий продукта:** Следствием обнаружения частиц угля в конечном продукте обычно является переработка всей партии. Цена зависит от стоимости и размера партии продукта, подвергающегося переработке.

**Регенерация растворителей:** следствием обнаружения частиц угля в восстановленном растворителе является повторная переработка растворителя и увеличение затрат.

**Эффективность:** Стоимость продукции данных производств высока в незначительной степени из-за применения специальных средств, мер и предосторожностей, требуемых при использовании насыщенного угля, а также риска возможной переработки загрязненных партий продукта и растворителей.

**Что предлагает фирма CUNO**

Фирма CUNO обладает широким спектром марок угля, чтобы удовлетворить требованиям большинства производств. Обозначенные проблемы-спутники применения насыпного угля снимаются с применением фильтрационной системы Зетакарбон. Система Зетакарбон состоит из линзовидных фильтроэлементов, в состав материала которых входит уголь. Уголь внедрен в матрикс, состоящий из очищенных волокон целлюлозы и удерживает-

ся запатентованной связующей смолой. Фильтропатроны затем устанавливают в полностью герметичный гигиеничный фильтродержатель. На рисунке 2 - конструкция фильтропатрона.

Как же будут выглядеть проблемы «неразрывно» связанные с обработкой активированным углем, если использовать фильтропатроны CUNO?

**Вопросы безопасности персонала**

**Риск от угольной пыли:** Поскольку уголь связан с материалом фильтра и практически не пылит, опасность оператора при контакте с пылью, продуктом и растворителем исключается. Фильтропатроны Зетакарбон очень просты и удобны

и поэтому обязательно приходит в контакт с частицами активированного угля. Это делает процесс гораздо более эффективным, чем перемешивание насыпного угля в реакторе. Это увеличивает производительность обработки и улучшает качество обезвреживания.

**Риск от испарений реактора:** фильтропатроны Зетакарбон устанавливают в герметичный фильтродержатель. Фильтродержатель перед установкой и заменой фильтропатронов можно продувать воздухом, чтобы удалить пары растворителя. Это исключает прямой контакт и риск оператора при работе с растворителями, продуктом и повышает выход производственного продукта.

**Качество**

**Очистка:** Фильтрационная система Зетакарбон сводит к минимуму необходимость промывки и очистки емкостей, конденсоров, труб и помещений. Конденсоры устанавливают над химическим реактором для улавливания испарений растворителя. Конденсоры практически невозможно очистить. Некоторые производители химических фармацевтических препаратов жалуются, что пылевидный уголь находят в продукте даже через три месяца после прекращения использования угля. Очевидно, пылевидный уголь, загрязнивший конденсор, постепенно вымывается оттуда при обработке последующих партий и попадает в реактор.

**Прекращение проскока частиц угля:** Фильтропатроны Зетакарбон заменяют собой трап-фильтр и могут заменить финальный фильтр. Это устраняет одну ступень процесса, упрощая его и обеспечивая более высокую эффективность. Преимущество использования фильтров Зетакарбон также состоит в том, что снижается количество технологических ошибок, сокращается потребность в обучении персонала и уменьшается количество нормативной документации.

**Воспроизводимость технологического результата:** Лабораторные исследования по оптимизации, проводимые группой научной поддержки (SASS) фирмы CUNO, гарантируют, что при перехо-



Рис. 2. Конструкция фильтропатрона Зетакарбон

де на фильтры Зетакарбон качество сохраняется или улучшается. Лабораторные разработки надежно масштабируются до производственных объемов.

**Затраты:**

**Уменьшение количества брака:** Количество партий, которые требуют повторной обработки, зависит от конкретного производства, но, в среднем, составляет 12 партий в год. Использование фильтров Зетакарбон минимизирует количество партий, которые необходимо повторно обрабатывать, значительно снижая расходы на переработку, которые могут составлять от 114.000 до 570.000 евро за партию.

**Снижение загрязненности растворителя:** Растворитель и оборудование для его регенерации могут быть загрязнены частицами угля. Это приводит к выбраковке партии растворителя из-за низкого качества и дополнительным расходам на его очистку. Зетакарбон доводит до минимума риск попадания частиц угля в оборудование для регенерации растворителя.

**Повышение эффективности:** В материале фильтра Зетакарбон уголь зафиксирован. Это увеличивает время контакта загрязнений с активными сайтами угля, таким образом повышая эффективность обесцвечивания по сравнению с насыпным углем. Время производственного процесса значительно уменьшается. Производство может удвоить количество партий, изготовленных за отрезок времени, если практикуется один проход через

**Рабочие условия фильтров Зетакарбон**

Максимальная рабочая температура:.....	80°C
Стерилизация паром:.....	1 цикл 121°C, 30 мин.
Максимальный перепад давления:.....	2 атм
Рекомендуемый поток.....	1,5 - 3 л/м <sup>2</sup> /мин
Промывка перед применением.....	50 л/м <sup>2</sup>

фильтрационную систему Зетакарбон, так как второй химический реактор как резервуар для хранения перед кристаллизатором в этом случае уже не требуется. Поэтому использование фильтров Зетакарбон снижает производственные расходы, а выход продукта возрастает.

**Как перейти на использование фильтров Зетакарбон**

Перед исследованием возможностей оптимизации технологии обработки активированным углем необходимо изучить действующую схему производства. Полное понимание регламента производства препарата требуется для соблюдения установленных в регламенте типа угля и его количества. Кроме того, необходимо уяснить информацию по методам и критериям оценки качества, применяемым на данной стадии производства. Эти факторы определяют, возможно ли использовать один из стандартных углей Зетакарбон или в фильтропатрон будет включен уголь конкретной марки, уже используемый на производстве. Лабораторные исследования моделируют полномасштабное производство с учетом потока, объема и времени процесса. Различные марки активированного угля испытывают для оценки эффективности и подбора наилучшего варианта. Результаты лабораторных исследований сначала проверяются на пилотной установке, а затем линейно масштабируются до объемов производственного процесса. На рисунке 3 показан типичный процесс с использованием фильтров Зетакарбон.

Мы готовы организовать для Вас бесплатные лабораторные испытания и пилотную фильтрацию, вместе с Вами выработать оптимальные параметры именно для Вашего технологического процесса.

**Пример реального применения фильтра Зетакарбон**

Для того, чтобы читатель сориентировался в масштабах предлагаемых решений, приведем пример реального использования наших фильтров для обесцвечивания пенициллина V на одном из скандинавских предприятий (R.Jansson and M.Weaver, «Ultra clean machine». Manufacturing Chemist, March, 2002). Обесцвечивание пенициллина в растворе бутил-ацетата и этанола при средней концентрации антибиотика 70.000 ед. с эффективностью снижения цветности не менее 25% (стандартная эффективность засыпного угля) было обеспечено для 18 партий раствора с объемом партии 4.500 литров. Фильтрационная установка с площадью фильтрации 12,8 м<sup>2</sup>, вмещающая 4 патрона Зетакарбон диаметром 400 мм и внутренним объемом 195 литров, обеспечивала фильтрацию с производительностью 40 литров в минуту. Габариты установки: высота 1.800 мм, диаметр 970 мм.

Мы производим широкий спектр фильтрационного оборудования для различных применений в фармацевтическом производстве. Прекрасные стерилизующие фильтры на основе нейлоновой мембраны 0,2 мкм и 0,1 мкм, используемые в многократном режиме, очень эффективные мембранные и глубинные префильтры. Стерилизация воздуха для вентиляции реакторов. Будем рады предложить нашу помощь для снижения Ваших расходов на фильтрационные расходные материалы и патроны.

Эмалированный реактор 4000 литров

3500 литров растворителя изопропанол и гидроокись аммония

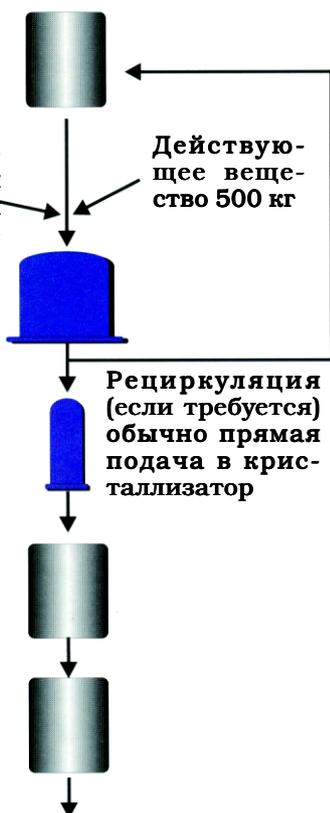
Зетакарбон патроны диаметром 40 см - 3 шт

Контрольный фильтр (трап)

Кристаллизатор

Сушка

Белый порошок действующее вещество



**Рис. 3. Типичная технологическая схема обесцвечивания действующего вещества с использованием фильтров Зетакарбон**

Рециркуляция (если требуется) обычно прямая подача в кристаллизатор



125130, Москва,  
2-й Новоподмосковный пер., д. 4А  
Терентьев Михаил Алексеевич  
Тел. (095) 156-25-27  
Тел./факс (095) 737-82-18  
Моб. из Москвы 8 2 902 32 55  
Моб. из других городов:  
(096) 902 32 55

# Хроматографическое оборудование Миллипор для выделения, разделения и очистки продуктов в биотехнологии

■ М.Ю.Эйсмонт, к.х.н., специалист по оборудованию «Миллипор»

Корпорация Миллипор, поставляющая свою продукцию в Россию уже более сорока лет, в наибольшей степени известна своими достижениями в области оборудования для фильтрации, очистки воды, систем контроля стерильности, микробиологического контроля, лабораторного оборудования. Менее известно в России производимое корпорацией Миллипор оборудование для хроматографии. Причина этого кроется, главным образом, в недостаточном развитии биотехнологии в нашей стране, интенсивно развивающейся отрасли промышленности, для которой собственно и предназначается данное оборудование. Между тем Миллипор играет одну из ведущих ролей в этом сегменте высокотехнологичной продукции, в немалой степени этому способствовало объединение научного и промышленного потенциала Миллипор и компании Amicon, вошедшей в состав корпорации в 1997 году. В настоящее время на рынке, оцениваемом примерно в 230-240 миллионов долларов, Миллипору принадлежит примерно треть рынка хроматографических колонн, более 20% рынка пилотных и промышленных хроматографических систем. Число эксплуатируемых промышленных систем по всему миру приближается к 200, естественно, что наибольшее число промышленных хроматографических систем находится в Японии и США, странах, где биотехнология развивается наиболее быстрыми темпами.

В настоящее время корпорацией производится несколько модельных рядов колонок самого разного назначения: от лабораторных (с внутренним диаметром 11 мм) до пилотных и промышленных (диаметром 2000 мм и емкостью до 1600 л).

Простые лабораторные колонки **Vantage L** предназначены для лабораторного разделения и очистки небольших количеств, однако самые большие представители этого ряда (диаметр 44 мм, длина 1000мм) позволяют проводить разделение и очистку значительных количеств продукта.

Колонки **Vantage L** (рис. 1) выпускаются с внутренним ди-



Рис. 2

ративного разделения и очистки продуктов. Внутренний диаметр 60, 90, 130, 180 и 250 мм, длина 500 и 1000 мм. Колонки изготовлены из прозрачного полиметилпентена, устойчивы к растворителям, система уплотнений исключает наличие мертвых зон, легко собираются, просты в эксплуатации, крепятся на собственном штативе, предназначены для работы под давлением до 3 бар

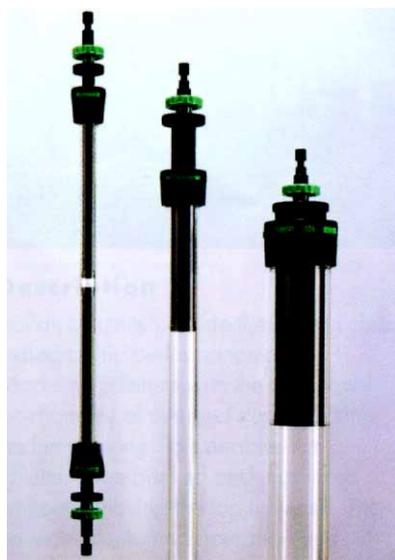


Рис. 1

аметром 11, 16, 25 и 44 мм, длиной 250, 500 и 1000 мм, изготовлены из высококачественного боросиликатного стекла, позволяют работать при давлениях до 7 бар, очень просты и удобны в эксплуатации.

Колонки **Vantage S** (рис.2) и **Vantage A** (рис.3) благодаря большому диаметру существенно расширяют возможности их использования с точки зрения препа-



Рис. 3



Рис. 4

(Vantage S) и до 7 бар (Vantage A). Для колонок серии Vantage A имеется опция для пневматической загрузки и выгрузки неподвижной фазы.

Колонки модельного ряда Vantage широко используются в лабораториях, а также при проведении масштабирования процессов хроматографической очистки или разделения. Последние достижения дизайна, эргономики и удобства в эксплуатации пилотных хроматографических колонок представлены модельным рядом Quik Scale (рис.4). В этом модельном ряду имеется более широкий выбор внутреннего диаметра колонки - их 8 от 70 до 450 мм, длины 550, 800 и 1100 мм. Материалы колонок по выбору - стекло, акриловое стекло, нержавеющая сталь. Все колонки установлены на передвижном штативе, снабжены приспособлениями для быстрой и удобной загрузки и выгрузки, усовершенствованной системой распределения потока элюента. Набор материалов и их устойчивость к растворителям и агрессивным средам позволяют использовать колонки этого ряда для решения любых хроматографических задач по очистке и выделению продуктов и эксплуатировать практически в любых условиях. Предназначенные для использования в биофармацевтике, эти колонки полностью соответствуют требованиям FDA Code, предъявляемым к материалам, контактирующим с фармацевтическими, пищевыми и лекарственными продуктами.

Тысячи колонок модельного

ряда Moduline 2 (рис.5) эксплуатируются многие годы по всему миру в производстве и выделения альбумина, иммуноглобулинов, факторов крови, выделения и очистки фармацевтических препаратов. Эти колонки предназначены и используются в пилотных и производственных процессах. Материал колонок - стекло, акриловое стекло, нержавеющая сталь, внутренний диаметр от 300 до 630 мм, колонки могут эксплуатироваться под давлением до 3 Бар, снабжены передвижным штативом, системами пневматической за-

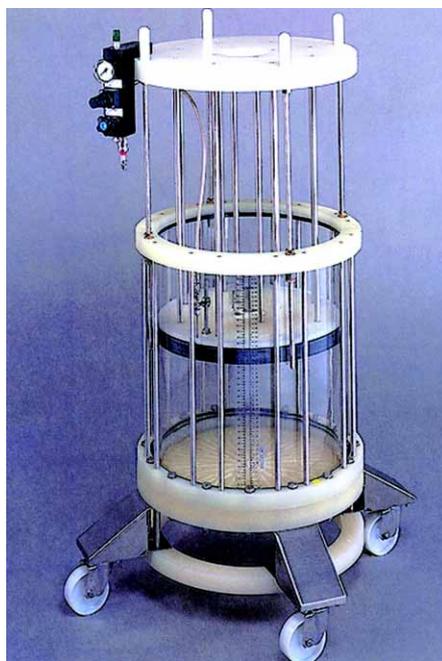


Рис.5

рузки и разгрузки колонки, имеют оптимизированное распределение потока элюента. Конструкция колон предусматривает минимум мертвых зон, простоту в обслуживании, возможность использования пневматической загрузки и разгрузки колон и эффективную санитизацию.

Большой выбор размеров и конструкционных

материалов колон позволяет использовать колонки данного ряда практически в любых хроматографических процессах.

Для решения специальных задач Миллипор выпускает колонки большого диаметра IsoPak (внутренний диаметр от 440 до 2000 мм) из стекла, акрилового стекла и нержавеющей стали. Эти колонки снабжены автоматической системой загрузки и разгрузки колоны. По специальному заказу производятся промышленные колонки с внутренним диаметром более двух метров. Эти колонки, как правило, изготавливаются из нержавеющей стали.

Для заполнения неподвижной фазой колон такого размера, а также крупных колон Moduline, предлагается специальная система Slurry Skid со специальной управляющей панелью, позволяющая полностью автоматизировать процесс загрузки и разгрузки колонки. Схема потоков суспензии неподвижной фазы представлена на рис.6. Все колонки, за исключением Vantage L, предназначенных для работы в лаборатории, могут эксплуатироваться как в простом ручном варианте, так и в составе комплексной хроматографической системы.

Корпорацией Миллипор продолжены работы по модернизации хроматографических систем, созданных еще компанией Amicon, и в настоящее время выпускается несколько хроматографических систем серии K Prime, отличающихся главным образом производительностью, позволяющих работать со скоро

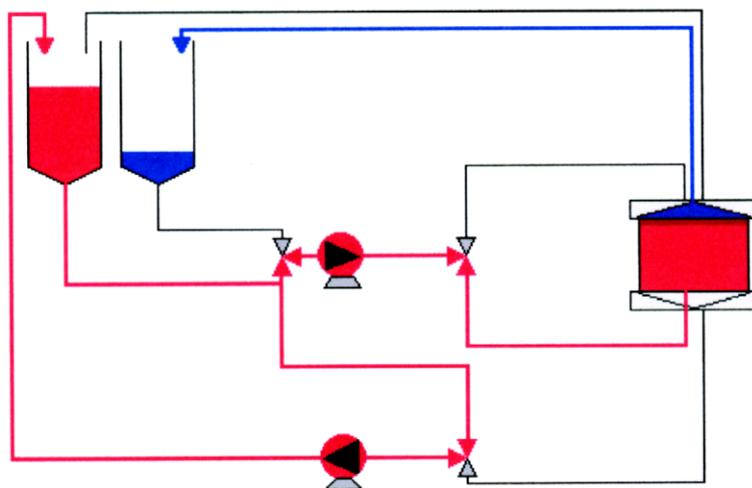


Рис. 6



Рис.7

ми потоков от 20 мл/мин (К Prime I) до 30 л/мин (К Prime IV) (рис.7) Системы позволяют работать под давлением до 7 бар, реали-

зовать практически любой профиль градиента многокомпонентного элюента. Системы **К Prime I - IV** фактически представляют собой промышленные хроматографы, позволяющие работать с килограммовыми количествами. Полностью компьютеризированное управление процессом в хроматографах **К Prime** реализуется с помощью так называемой панели **ССР** (Common Control Platform).

Все хроматографические системы **К Prime** снабжаются УФ-детектором, рефрактометром, рН-электродом и ячейкой измерения проводимости, что позволяет разделить практически в любом варианте. Датчики скорости потоков, давления, температуры, высококачественные насосы и надежное управление позволяют обеспечить полную воспроизводимость хроматографического процесса. Коллектор фракций в зависимости от потребностей может быть расширен от 5 до 12 компонентов. Все системы **К Prime** соответствуют требованиям **GMP** и полностью валидируемы. Широкий спектр колонок и систем Миллипор позволяет эффективно использовать хроматографические методы на любой стадии от лабораторных исследований до промышленного производства и делают легким и надежным масштабирование разработанных в лаборатории процессов.

Говоря о хроматографической продукции Миллипор, нельзя не уделить внимания важнейшему компоненту хроматографического процесса - неподвижной фазе, правильный выбор, которой является залогом качественного разделения или очистки продукта. Милли-

пор играет заметную роль на рынке хроматографических фаз и предоставляет полный спектр неподвижных фаз для всех хроматографических применений от гель-фильтрации до аффинной хроматографии.

Группа фаз **Matrex®Silica** применяется в нормальной жидкостной хроматографии, хроматографии с обращенной фазой, ионообменной хроматографии для разделения широкого ряда органических соединений липидов и белков. Эти фазы производятся на основе твердых аморфных неорганических пористых адсорбентов, свойства активной



поверхности которых определяются наличием силоксановых или силанольных групп. Широкий спектр размеров гранул адсорбента, размера пор и степени модификации поверхности позволяет использовать фазы ряда **Matrex®Silica** в различных хроматографических приложениях. Широкий ассортимент подобных фаз позволяет подобрать оптимальную емкость, эффективность, рабочее давление, воспроизводимость и надежное масштабирование хроматографического разделения

Фазы **Prosep®** предназначены главным образом для использования в аффинной хроматографии для выделения белков и антител. Основой этих фаз является твердая стеклянная матрица, с контролируемым размером гранул и пор. Оптимизированный набор лигандов, модифицирующих поверхность, их ориентация позволяют создать гидрофильную поверхность, обладающую очень низкой неспецифической адсорбцией.

Все это определяет высокую

динамическую емкость фаз и дает возможность работать с большими скоростями при небольших давлениях. Сведение до минимума потерь при разделении и долговечность фаз делают их использование очень экономичным, что особенно важно для промышленных процессов.

Третий вид фаз **Matrex®Cellufine**. Эти фазы позволяют работать в широком интервале скоростей и давлений. Просты в применении, обладают высокой динамической емкостью, благодаря низкой неспецифической адсорбции сведены до минимума потери в про-

цессе разделения. Фазы стабильны, могут быть регенерированы обработкой щелочи, благодаря чему могут быть использованы многократно. К этой группе относятся адсорбенты на основе модифицированной целлюлозы. Особенностью этих органических сорбентов является меньшая твердость, аморфная структура, высокая пористость. Это сорбенты в виде сферических гранул, с гидрофильной поверхностью, обладающей очень низкой неспецифической адсорбцией.

**Более подробную информацию по хроматографическому оборудованию Миллипор, а также необходимую консультацию Вы можете получить у специалистов Московского Представительства корпорации.**

Московское Представительство  
**Миллипор САС**  
 117997 Москва,  
 ул.Миклухо-Маклая, 16/10  
 тел/факс (095) 330 7447,  
 336 5622,931 9191  
[www.millipore.ru](http://www.millipore.ru)  
[www.millipore.com](http://www.millipore.com)

# КАК ВЫБИРАТЬ МЕМБРАННЫЙ ФИЛЬТР ДЛЯ СТЕРИЛИЗУЮЩЕЙ ФИЛЬТРАЦИИ

■ М. ТЕРЕНТЬЕВ, канд. биол. наук, CUNO Europe S. A.

*Очертания фильтрационного патрона - одного из самых ходовых «рабочих инструментов» - хорошо знакомы каждому технологу фармацевтического производства. Но не каждый технолог может внятно рассказать, как этот патрон устроен, что за мембрана, как организован поток через патрон. Такую информацию Вы можете получить только у хорошего технолога. Компетентно посоветовать, какой патрон лучше применить в том или ином случае или, более того, чей из предлагаемых на рынке патронов лучше заказать и почему именно, может только технолог-асс, технолог-эксперт, который, кроме работы с грудой текущей производственной документации, интересуется еще и новинками рынка, последними технологическими успехами производителей фармоборудования. Редкий человек по нынешним временам. Для предприятия, где умеют ценить компетентность - на вес золота человек! Почему? Да хотя бы потому, что, по данным некоторых российских производителей фармацевтических препаратов, расходы на фильтрационные материалы для производства весьма существенны и стоят на 3-4 месте по объемам в структуре расходов предприятия. А существенного сокращения этих расходов можно добиться только за счет правильного выбора фильтров и их грамотной эксплуатации, если такой технолог-эксперт на предприятии имеется (везет же некоторым!) и активно работает в данном направлении.*

*Данная короткая справка призвана, хотя бы чуть-чуть, помочь просто технологам стать хорошими технологами по фильтрации, хорошим - экспертами.*

Какие же основные свойства и характеристики патронов надо учитывать прежде всего?

## 1. Эффективность удаления микроорганизмов (ЭУМ)

Будьте внимательны! Далеко не всякий мембранный фильтр с размером пор 0,2 микрона является стерилизующим!

Основное, стандартное и международно-признанное требование к стерилизующему фильтру 0,2 микрона - доказанная и документированная способность обеспечивать полное удаление из фильтрата клеток бактерии *Brevundimonas diminuta* при нанесении их в количестве не менее  $10^7$  клеток на  $1 \text{ см}^2$  фильтрующей поверхности. Такой стандартный уровень содержания указанных стандартных бактерий с очень мелкими клетками моделирует случаи микробиологической загрязненности, во много раз превосходящие реально встречающиеся в практике.

Последнее время все большее распространение получают мембраны с размером пор 0,1 микрона. Они обеспечивают полное удаление микоплазм. Эти фильтры особенно востребованы производствами, работающими с биологическими препаратами и экстрактами тканей животных и человека. Такие фильтры проходят тестирование ЭУМ с использованием микоплазмы

*Acholeplasma laidlawii* с той же нагрузкой клеток. Если документ, подтверждающий такие способности, нет, значит, фильтр не имеет права называться стерилизующим. Покупать такой фильтр, только называемый «стерилизующим», но в действительности им не являющийся - значит обрекать себя на постоянное ожидание проблем со стерильностью.

Данные по эффективности удаления микроорганизмов должны коррелировать с неразрушающим методом контроля целостности фильтра. Только документированные данные о такой жесткой корреляции позволяют Вам проверять стерилизующую способность фильтра самостоятельно путем стандартной процедуры. Критические численные значения для этого теста устанавливаются производителем и имеются в спецификации фильтра.

## 2. Конструкция патрона

Все имеющиеся на рынке патроны собираются из полипропиленовых деталей и мембраны. Как эти детали соединены друг с другом и мембраной? Именно особенности технологии сборки патрона определяют его конструкционную прочность и стойкость. Что толку в фильтре, удовлетворяющем Вас по пункту 1, если он «расклеивается» при общепринятых режимах термической стерилизации!? Документа-

ция, сопровождающая фильтр, должна подтверждать гарантированное число таких циклов автоклавирования или обработки текущим паром без снижения ЭУМ (см. пункт 1). Наилучшие результаты прочности показывают патроны, собранные по технологии термопластической сварки, а ни в коем случае не склеивания. Патрон должен выдерживать гарантированно минимум 10 раз стандартное стерилизующее воздействие в автоклаве, а еще лучше - текущим паром. Для элементарной промывки обратным потоком воды, которую обычно проводят как процедуру в конце фильтрации, обеспечивающую Вам «живучесть» патрона на линии при его многократном использовании, Вы должны быть уверены, что Ваш патрон выдерживает такой поток. Устойчивость к обратному потоку также определяется особенностями и прочностью конструкции патрона. Информацию об максимальных режимах обратной промывки обязан предоставить изготовитель фильтропатрона.

## 3. Площадь фильтрации, то есть площадь мембраны, уложенной в патроне

Большинство имеющихся на рынке стандартных 10-дюймовых (250 мм) фильтров хорошего уровня имеют площадь мембраны в диапазоне  $0,75 \text{ м}^2$  -  $0,85 \text{ м}^2$ . Все производители фильтров

стремятся максимально увеличить ее. Это важно по нескольким причинам. Прежде всего, увеличивается производительность фильтрации в расчете на один патрон. Если производительность не является ограничивающим фактором, и Вы работаете при той же производительности, при увеличенной площади патрона сокращается значение удельного потока на единицу площади мембраны и ее общий ресурс значительно увеличивается. Причем эта зависимость не линейна. Например, при увеличении площади на 10% Вы можете получить выигрыш в общем ресурсе фильтра до 25% и более. Это происходит за счет снижения перепада давления на фильтре и улучшения условий фильтрации. Не забывайте золотое правило фильтрации: «Медленнее фильтруешь - больший объем продукта профильтруешь». При покупке нового оборудования такой фильтр с увеличенной площадью фильтрации позволит сэкономить средства за счет покупки более дешевого компактного варианта установки той же производительности.

Иногда изготовители фильтров так стараются увеличить площадь мембраны в патроне и укладывают складки, прилегающие к сердечнику патрона так плотно, что возникает проблема доступности мембраны для потока, он просто не может достигнуть поверхности мембраны и часть ее площади просто не работает. Если Вы посмотрите на мембрану полностью отработанного фильтра, разрезав его, и увидите параллельные ярко-белые полосы неиспользованных зон мембраны - это как раз тот самый случай. Уложена, казалось бы, хорошая площадь, а на самом деле, значительная часть мембраны просто выключена из работы.

#### 4. Материал мембраны

Прочностные характеристики, химическая стойкость мембраны и ее смачиваемость определяют именно свойствами материала, из которого она изготовлена. Основными современными материалами для изготовления стерилизующих мембран являются: нейлон, фторопласт, полисульфон, эфиры целлюлозы. Каждый

из них имеет свои преимущества. Устойчивость к множественным циклам смачивания - высушивания, устойчивость к множественным циклам промывки и регенерирующим воздействиям, в том числе, и растворами агрессивных жидкостей - все эти «возможности» фильтра необходимо выяснить у продавца. По химической стойкости материалами-лидерами среди имеющихся на рынке являются фторопласт (гидрофобный материал, незаменимый для стерильной фильтрации воздуха и газов), а также нейлон и полисульфон. Мембраны из эфиров целлюлозы менее прочны и нестойки к промывкам таким доступным, дешевым и эффективным регенерирующим средством, как раствор щелочи. Материал мембраны должен быть хорошо совместим с фильтруемым продуктом. Продукт не должен изменять фильтрационных свойств и ЭУМ мембраны. Мембрана не должна выделять в фильтрат сколько-нибудь значительного количества веществ, а также сорбировать на себе вещества из фильтрата. Уровень сорбции особенно существенен при фильтрации сильно разбавленных растворов с содержанием действующего вещества, измеряемого в долях микрограмма на миллилитр и менее.

#### 5. Возможность многократного использования

Настоящий фильтр для финальной стерилизующей фильтрации - высокотехнологичный продукт. Это очень ответственный и надежный «инструмент» технолога. В цене патрона заложена не только стоимость материалов и технологий производства, но также и огромные затраты на исследовательские и валидационные усилия фирмы-производителя. Разработчик-изготовитель несет эти издержки для того, чтобы создать высочайший уровень надежности и уверенности потребителя фильтра в его гарантированных эксплуатационных качествах. Каждая цифра перепроверена многократно по результатам жестких испытательных тестов и документирована. Поэтому такой фильтропатрон не

может быть дешевым. Однократное использование таких фильтров - слишком дорогое удовольствие. Это многоразовый продукт по определению. Хорошие фильтры обеспечены гарантией изготовителя, где установлено минимальное число циклов стерилизации в стандартных для фармпроизводств режимах, которые фильтр должен выдерживать. Практически всегда реальная стойкость фильтра к стерилизации выше гарантированной. Но, как и всякий инструмент, он может попасть в самые различные рабочие условия, в самые разные руки. Например, в разрегулированном автоклаве с манометром, не прошедшем поверку давным-давно, режимы и время автоклавирования могут существенно отличаться от стандартных. Как убедиться в том, что фильтр после такого автоклава, или, например, после 70 циклов стерилизации в нормальном автоклаве работоспособен? Изготовитель должен предоставить вместе с фильтром и надежные численные значения для оперативной проверки работоспособности фильтра пользователем. Такая проверка - тест целостности - это несложная процедура, дающая Вам уверенность, что Ваш «инструмент» в порядке и сохраняет паспортные значения ЭУМ. Вы можете спокойно работать с фильтром так долго и так много раз, как долго он будет проходить проверку на целостность. Таким образом, практика постоянного контроля целостности фильтров на производстве - это не только очень эффективная мера в системе обеспечения качества продукции, необходимая по требованиям GMPs, но и важнейший фактор экономии средств на фильтрацию.

При выборе фильтропатронов для стерилизующей фильтрации, по крайней мере, эти 5 пунктов необходимо обсудить с продавцом фильтра в деталях. Руководство по валидации стерилизующих фильтров должно содержать практически всю указанную выше информацию. Такое руководство, а также помощь в проведении валидации, или полный пакет вали-



Рис. 1

дационных действий, применительно к стерилизующей фильтрации, предлагают некоторые поставщики фильтров. Это, безусловно, знак профессионализма и надежности фирмы-поставщика.

Только после того, как Вы полностью убедились в том, что Вам предлагают стоящее изделие, а может быть, еще лучше, после его испытаний начинайте торговаться. Здесь прошу внимания! Никогда не ориентируйтесь на цену патрона, а всегда оценивайте стоимость фильтрации и стоимость надежной стерильности фильтрата. Например, на патроне, который стоит вдвое дороже, Вы сможете профильтровать втрое - вчетверо больший объем Вашего продукта. К тому же работа на дешевом патроне, бывает, ведет и к необходимости переработки Вашего продукта. Сколько стоит такая перефильтрация некондиционной по стерильности партии? Ведь это тоже ложится на цену этого «дешевого» патрона. Что выгоднее? Ясно - более дорогой, но качественный патрон! А если этот патрон еще и не так уж сильно дороже? Теперь сделайте Ваш выбор.

После этой «общечеловеческой» информации, позвольте представить Вам краткую информацию по новым изделиям производства фирмы CUNO. Своего рода практикум по использованию приведенных рекомендаций на конкретных примерах.

В этом году наша фирма предложила на рынок два замечательных мембранных фильтра, которые заняли почетное место в ряду наших товаров.

Прежде всего, о стерилизующем фильтре для жидких продуктов **СтерАШУР (SterASSURE)**. В переводе с английского на русский язык «Гарант стерильности».

Что же нового в этом «Гаранте» по сравнению с имевшимися на рынке нашими изделиями и моделями конкурентов? А вот и давайте пройдемся по этим пяти ступеням, чтобы сразу применить наши знания к реальным предложениям.

**По первому пункту** - определенно фильтр **СтерАШУР** удовлетворяет указанным рекомендациям. Выпускается с порами и 0,2 мкм, и 0,1 мкм. Для каждого фильтра имеются паспортные данные, которые подтверждают указанную эффективность удаления поименованных тестовых микроорганизмов. Фильтры эти по-настоящему стерилизующие. Это доказано, подтверждено и документировано. В этом плане никаких специальных новшеств

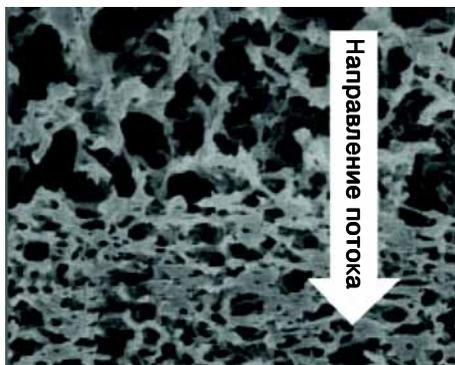


Рис. 2

нет. Высокая эффективность и надежность стерилизации определяется тем, что мембрана имеет двойной фильтрующий слой. Корреляция данных по ЭУМ и неразрушающему тесту целостности документирована.

**По второму пункту** - фильтропатрон собран при помощи термопластической сварки, рассчитан на перепад рабочего давления до 5,5 бар при комнатной температуре. Максимальная рабочая температура 80°C, наибольший перепад давления при этой температуре 1,7 бар. Устойчивость к термической стерилизации паром на линии или автоклавированию очень хорошая, гораздо лучше, чем у ряда конкурентных моделей. Фильтропатрон сохраняет высокую ЭУМ минимум после 15 и даже 60 циклов стерилизации паром на линии при температуре 135°C. С этой точки зрения патрон

очень прочный. Фильтр выдерживает обратный поток воды на максимальном перепаде давления 3,4 бара при комнатной температуре. Обратная промывка, таким образом, вполне применима.

**По третьему пункту** - площадь фильтрации в расчете на 10-дюймовый патрон фильтров **СтерАШУР** с мембраной 0,2 микрона составляет 0,86 м<sup>2</sup>. Мембрана 0,1 микрона уложена с рабочей площадью даже 0,94 м<sup>2</sup>. По этому показателю - патроны на высоте! Не перестарались ли мы с укладкой мембраны? Не слишком ли плотно? Изюминка в том, что уложена эта мембрана не традиционным способом, а новым - запатентованным. Глубина складок варьирует, складки распределены по всему объему фильтропатрона, поэтому они лежат не слишком плотно (Рис. 1). Это исключает эффект «мертвой» площади, недоступной для потока. Сочетание двух преимуществ дает существенный выигрыш в общем ресурсе патрона. Минимальный выигрыш в ресурсе по сравнению с фильтрами конкурентов 30%. Причем, в основном это достигается именно за счет значительного улучшения доступа потока к складкам фильтра.

**По четвертому пункту** - естественно гидрофильная мембрана нового поколения из нейлона (Nylon) определяет замечательную химическую стойкость патрона. Стойкость к щелочным промывкам - одно из ее существенных преимуществ. Сейчас многие производят нейлоновые мемб-

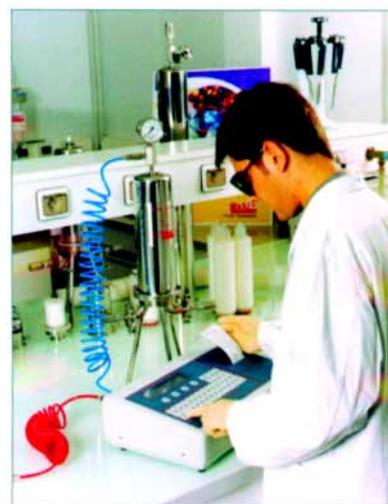


Рис. 3

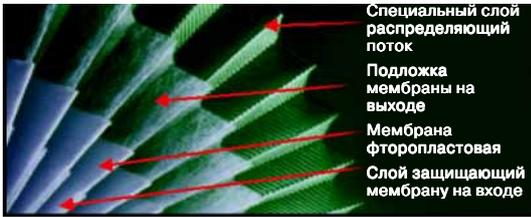


Рис. 4

ранные фильтры, но что нового в вашем изделии, спросите Вы? Эта новая мембрана имеет необычную структуру (Рис. 2). Каждый фильтрующий слой имеет два подслоя - две зоны пористости: менее плотную на входе и более плотную на выходе. Это не две мембраны, а именно дифференциальные слои одной мембраны. Два таких фильтрующих слоя с изменяющейся пористостью имеются в фильтропатроне. Крупнопористая зона работает как предфильтр, микропористая зона обеспечивает собственный стерилизующий эффект. Такая структура добавляет дополнительно «грязеемкости» и ресурса фильтру.

**По пятому пункту** - многократное использование фильтра определяется совокупностью высоких показателей его термической и химической стойкости. Проверить фильтр на целостность и подтвердить его стерилизующие свойства Вы можете в любой момент его эксплуатации вручную, путем не особо мудреных действий, описанных в методичке, которую мы Вам предоставим вместе с патроном. Мы можем, кроме того, предложить Вам и автоматизированный прибор для контроля целостности мембраны Микрочек 2 (Рис.3). Для того чтобы минимизировать проблемы с валидацией наших фильтров для своего производства, Вы можете получить у нас «Руководство по валидации» для этих наших изделий. Вы можете также заказать валидацию этих фильтров для вашего производства у нас.

Другая новинка рынка: фильтр **Микрофлюор II (Microfluor II)** для стерильной фильтрации воздуха

и газов. Мы по праву можем гордиться им. Давайте быстро-быстро пробежимся по нашей 5-ступенчатой лесенке, и вы сразу поймете, почему это так.

**По первому пункту** - фильтр валидирован не только, как полностью удаляющий бактерии из жидкостных потоков, но и как стерилизующий аэрозоли в отношении частиц бактериофага фХ 174. Настоящий стерилизующий фильтр 0,2 микрона. Соответствующие документы сопровождают фильтр. Полная



Рис. 5

корреляция данным ЭУМ с результатами тестирования целостности есть.

**По второму пункту** - фильтр исключительной термической устойчивости и физической прочности. Хорошо выдерживает прямой и обратный потоки пара на линии при температуре 145°C, полностью сохраняет свои стерилизующие свойства.

**По третьему пункту** - поверхность фильтрации в расчете на стандартный 10" патрон 1,02 м²! Производительность и общий ресурс в расчете на 10 дюймовый патрон - лучший среди фильтров стерилизующей квалификации производства фирм-конкурентов. Проблема доступа потока к поверхности мембраны решена применением новой системы

распределения потока (Рис. 4).

**По четвертому пункту** - мембрана из фторопласта (PTFE - политетрафторэтилен). Один из самых химически стойких материалов, созданных человеком. Высоко гидрофобная мембрана, очень быстро восстанавливающая пропускную способность после стерилизации паром. Не намокает при попадании или конденсации влаги.

**По пятому пункту** - сделан специально для долгой работы в жестких условиях множественной (200 и более раз) стерилизации потоком пара. Имеется система оценки целостности фильтра в процессе эксплуатации как вручную, так и специальным прибором Микрочек 2. Обеспечивается «Руководством по валидации». Мы предлагаем и свои услуги по валидации.

Осталось добавить, что оба новых фильтра и *СтерА-ШУР*, и *Микрофлюор II* выпускаются не только в виде стандартных фильтропатронов высотой 5-10-20-30-40 дюймов с разными адаптерами для уплотнения в корпусах различных производителей, но и в виде мини-фильтропатронов 2,5 и 5 дюймов типа Sealclean (Pall). Вы можете заказать их и в виде пластиковых капсулей (готовых фильтрационных ячеек) различных размеров, которые выдерживают многократное автоклавирование (Рис. 5). Испытайте, а потом повторимся! Или берете сразу?

**Информация о некоторых других фильтрах CUNO в №№ 2 (103) и 5 (106) за этот год.**



**125130, Москва,  
2-й Новоподмосковный пер., д. 4А  
Терентьев Михаил Алексеевич  
Тел. (095) 156-25-27  
Тел./факс (095) 737-82-18  
Моб. из Москвы 8 2 902 32 55  
Моб. из других городов:  
(095) 902 32 55**

# «Домник Хантер»

## PROPOR PES – новое слово в стерильной фильтрации жидкостей

PROPOR PES – новое поколение фильтров, предлагаемых компанией «Домник Хантер» (Англия), – использует уникальные свойства полиэфирсульфоновых мембран эффективно задерживать микробиологические вещества, что обеспечивает стерильную фильтрацию в любых, даже самых специфических областях фарминдустрии.

Мембраны PROPOR PES имеют асимметричную структуру пор и большой удерживающий объем, что означает высокую «гряземкость» наряду с высокой производительностью по сравнению с симметричными мембранами.

Фильтры PROPOR PES имеют низкое значение абсорбции в отношении протеинов и химикатов, могут применяться в широком диапазоне жидкостей и значений pH, а также для многих органических растворителей.

В своей основе материал является типично гидрофильным и не содержит каких-либо смачивающих агентов. Картриджи фильтров не выделяют вредных веществ, их легко тестировать на целостность.

100% всех выпускаемых фильтров тестируются и имеют индивидуальную лазерную маркировку на крепежном элементе, отражающую номер фильтра по каталогу, микронный рейтинг и уникальный серийный номер, позволяющий полностью отследить весь процесс производства фильтра.

«Домник Хантер» производит фильтры, соответствующие высочайшим стандартам качества по нормам BS EN ISO 9001:1994, материалы и конструкционные элементы – по нормам USP Plastics Class VI - 121°C.

Фильтры PROPOR PES проверяют методом истинного бактериального теста по правилам ASTM. По требованию поставляется пакет документов по валидации фильтров.

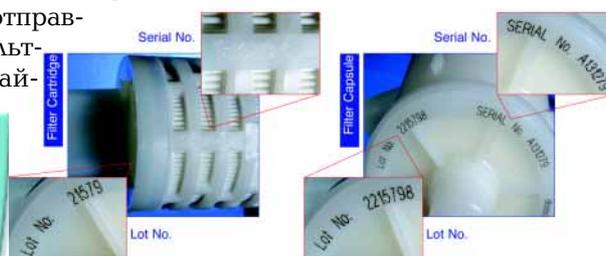
### Контроль качества производства фильтров

◆ Все фильтры для фармацевтического применения подвергаются неразрушающим тестам на целостность в помещениях с контролируемым классом чистоты и промывают деминерализованной водой. Сушка промытых фильтров осуществляется воздухом, в свою очередь отфильтрованным через фильтр НЕРА. Перед отправкой потребителю фильтры упаковывают запаянной в полиэтиленовый пакет и вкладывают в картонную коробку. Данные, содержащиеся в индивидуальной маркировке, дублируются на наружной стороне полиэтиленового пакета, наружной картонной коробке и в прилагаемой документации.

Корреляция неразрушающего теста на целостность с истинным бактериальным тестом с культурой *Brevundimonas Diminuta* (ATCC 19146) для стерильных фильтров 0.20µm.

Прежде, чем гарантировать производительность фильтра, необходимо произвести неразрушающий тест на его целостность. Такой тест определен ассоциацией FDA в «Руководстве по стерильным медицинским препаратам, производимым в асептических условиях» (июнь 1987), которые утверждают: «После того, как процесс фильтрования провалидирован для данного продукта и фильтра, важно убедиться, что замена на идентичный фильтр (мембрану

или картридж), используемые в данном производстве, будет давать такой же результат». Одним из способов достижения такой цели является корреляция между данными производительности фильтра и данными теста на целостность фильтра. Обычно тест на целостность фильтра осуществляют после сборки и стерилизации



фильтра, перед его использованием в процессе. Более важным, однако, является тестирование, осуществленное после использования фильтра для того, чтобы обнаружить какие-либо утечки или разрывы, которые могут возникнуть во время фильтрования.

Для того, чтобы достичь эту цель, необходимо доказать корреляцию между истинным бактериальным тестом и неразрушающим тестом. Процедура подробно описана в документации ASTM F838-83 «Стандартные методы тестирования для определения задержания бактерий мембранными фильтрами, используемыми для фильтрования жидкостей.» На каждый см<sup>2</sup> эффективной площади фильтрации тестируемого фильтра необходимо нанести 10<sup>7</sup> бактерий *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146).

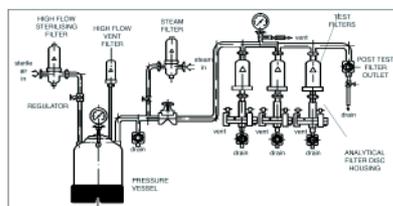


Схема истинного бактериального теста



Представительство в России  
 Москва 103001,  
 Мамоновский переулок, д. 4, офис 2  
 Тел. (095) 935-85-44, 200-12-22,  
 200-12-59. Факс (095) 200-42-51.  
 E-mail: droncorus@mtu-net.ru

# УДАЛЕНИЕ ВИРУСОВ С ПОМОЩЬЮ МЕМБРАННОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

■ М.Л. Минкин, к.т.н., отдел биофармацевтики московского представительства компании «МИЛЛИПОР»

*Возможность вирусного заражения культивируемых колоний клеток и моноклональных антител, выпускаемых вакцин и продуктов на основе человеческих гормонов и ферментов все больше беспокоят производителей современных биотехнологических препаратов. Имеющие место случаи вирусного заражения пользователей заставляют контролирующие ведомства повышать требования к вирусной безопасности выпускаемых препаратов через тщательную валидацию используемых методов удаления вирусов.*

Корпорация «Миллипор», являющаяся лидером в мембранных технологиях, разработала в конце 80-х годов свой первый фильтр для удаления вирусов под названием «Вайросолв-70». Сегодня это уже целое семейство из четырех мембранных фильтров в различном конструктивном исполнении корпуса, способных решить задачу удаления всех видов вирусов из любого раствора, содержащего белки.

Фильтры семейства «Вайросолв» представляют из себя уникальные наноселективные мембраны, выполненные в виде модулей для фильтрации в тангенциально направленном к поверхности потоке, и капсул для фильтрации в нормальном потоке. Они способны снижать на 4 – 6 порядков концентрацию вирусов размером от 15 нм и более чем на 8 порядков ретровирусы. При этом потери белка (например, человеческого альбумина или более мелких молекул) за счет удержания молекул в порах не превышает 2%. В действительности, снижение уровня вирусных загрязнений в биотехнологических препаратах может быть почти удвоено, если установить фильтры последовательно, т.е. один за другим.

Применение инновационной конструкции фильтров «Вайросолв» позволяет достичь уникальной производительности фильтрационных систем. Чрезвычайно узкое распределение заданного размера пор самой мембраны (см. рис. 1) и отсутствие пустот внутри поддерживающего мембрану слоя, обеспечивают надежное удержание вирусов и пропускание молекул белка и исключают возможность возникновения каких-либо дефектов, которые встречаются в ультрафильтрационных мембранах обычной конструкции.

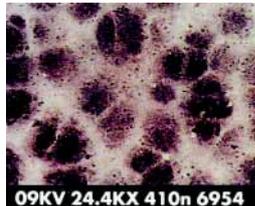


Рис. 1. Вид поверхностей УФ мембраны (слева) и мембраны «Вайросолв»

Вместо распространенного удаления вирусов из биотехнологических препаратов за счет адсорбционного механизма, фильтры «Вайросолв» работают исключительно за счет удержания вирусов из-за разницы их геометрических размеров с размерами молекул белка. Это обеспечивает надежную основу для удаления даже неизвестных вирусов и вирусных частиц из обрабатываемых растворов.

Мембраны для фильтров «Вайросолв» производятся из полимерного материала под названием поливинилиденфторид (ПВДФ), который демонстрирует предельно низкие показатели адсорбции белка. Это обеспечивает отсутствие потерь при фильтрации растворов с малой концентрацией белка и сохранение очень дорогостоящих препаратов.

Фильтры поставляются цельными и спроектированы так, чтобы надежно удерживать содержащиеся вирусы. Конструкции являются одноразовыми, линейно масштабируемыми для всевозможных объемов партии, от пилотных до больших производственных.

Опасность вирусного заражения пользователей биотехнологических препаратов сохра-

няется в силу того, что эффективность существующих методов очистки ограничена. Промышленные технологии используют несколько методов очистки от вирусов, основанных на различных принципах. Однако только метод фильтрации по геометрическим размерам является специально разработанным, а не адаптированным для удаления вирусов.

Валидация всех этапов очистки препаратов должна быть выполнена для каждого отдельного вируса, т.к. результаты по эффективности фильтрации не могут быть напрямую перенесены от одного вируса на другой.

Использование таких известных методов физической инактивации вирусов, как тепловое воздействие, облучение ультрафиолетом и радиацией, может привести к денатурации чувствительных молекул белков. Химическая инактивация также приводит к денатурации белков. Путем снижения времени воздействия и добавления стабилизаторов белка, возможно снижение потерь продукта, однако при этом, также снижается и эффективность инактивации. К тому же, при валидации химических методов необходимо подтвердить полное удаление химических ре-

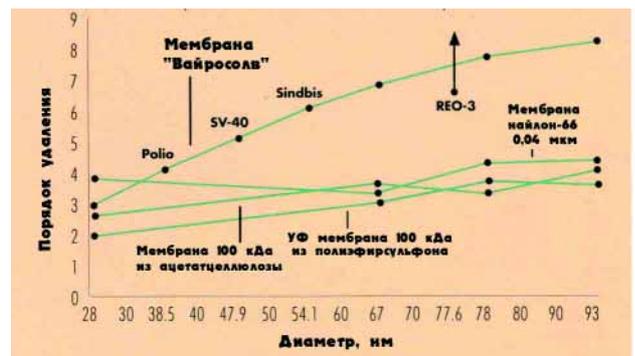


Рис.2. Эффективность удаления вирусов различными мембранами

активов из препарата после обработки.

Методы физической и химической инактивации не удаляют вирусы из препарата, а только подавляют их активность. Вирусные частицы, оставшиеся в препарате, могут привести к антигенной проблеме.

Фильтры «Вайросолв» специально разработаны для выполнения только одной функции – удаления вирусов из препарата, а не их инактивации. Они могут легко встраиваться в любое место технологической цепи производства, устраняя необходимость дорогостоящей валидации и мониторинга каждого этапа очистки биотехнологического препарата.

При ионно-обменной хроматографии, еще одном методе удаления вирусов, белки могут адсорбировать на себе вирусы, делая поверхностный заряд вирусов сходным белкам, что ведет к проскоку вируса в продукт.

Ошибки упаковки колон и повторное использование неподвижных фаз при гельфильтрации могут привести к переносу вируса и образованию каналов в колонне.

**Аффинная хроматография** подходит для очистки биотехнологических препаратов в тех случаях, когда аффинные лиганды тождественны и легко доступны. Однако, такие лиганды ограничены в употреблении, потому что они специфичны только к некоторым видам вирусов и белков.

Подобные неприятные явления, связанные с использованием хроматографических методов очистки, невозможны при фильтрации по геометрическому размеру.

При методе ультрацентрифугирования необходимо использование крупногабаритного и дорогостоящего механического оборудования, не говоря уже о том, что они требуют продолжительного времени для монтажа, запуска и валидации.

Фильтры «Вайросолв» не имеют каких-либо ограничений в применении с уникальными белками или вирусами. Очень важно, что они обладают линейной характеристикой масштабирования. Это значит, что результаты валидационных исследований, полученные в малых лабораторных процессах (например,

на фильтрах с диаметром мембраны 25 мм), могут быть экстраполированы на большие процессы.

Следует особо подчеркнуть, что мембраны фильтров «Вайросолв» не являются ультрафильтрационными мембранами. При их сравнении с типичными ультрафильтрационными мембранами, мембраны «Вайросолв» проявляют поразительные отличия.

Мембрана «Вайросолв» имеет пористый слой толщиной 10 мкм, отлитый на микропористой мем-



**Рис.3. Фильтры «Вайросолв» для фильтрации в нормальном (а) и тангенциальном потоках (б)**

бранной подложке. Наружный слой ультрафильтрационной мембраны имеет обычно толщину 1 – 5 мкм и поддерживается на тканном или нетканом материале.

Микропористая мембранная подложка и тонкая отлитая поверхность мембраны «Вайросолв» создают структуру, свободную от макропустот и дефектов, и обеспечивают эффективное пропускание потока жидкости. Упомянутое ранее узкое распределение размера пор достигается отливкой этих элементов за две отдельные технологические операции.

Очень важно, что запатентованные мембраны «Вайросолв» для удаления вирусов из биотехнологических препаратов имеют полный комплект валидационной документации, который получен на базе экспериментов по введению в организм млекопитающих препаратов, содержащих до фильтрации 6 различных вирусов с различными физико-химическими характеристиками в соответствии с условиями Микробиологической Ассоциации в г. Роквелл (штат Мериленд, США). Эти квалификационные исследования спланированы, чтобы продемонстрировать следующее:

- 1) механизм удаления основан на эффекте удержания по геометрическому размеру, а не адсорбции;
- 2) удаляющая способность яв-

ляется монотонно возрастающей функцией диаметра вируса и не зависит от поверхностной химии и физических свойств вируса;

3) как сама мембрана, так и фильтр в целом удаляют вирусы млекопитающих;

4) эффективность удаления не зависит от концентрации вирусов.

Были выбраны следующие вирусы для тестирования: Polio, Sindbis, SV-40, Reovirus-3 и Murine leukemia вирусы и ВИЧ. Для изменения количества вирусов, присутствующих в образцах препаратов, использованы стандартные процедуры оценки.

Эксперименты показали монотонный рост эффективности удаления вирусов мембранами и фильтрами в зависимости от диаметра вируса (см. рис. 2), что свидетельствует о действии исключительно механизма удержания

по геометрическому размеру, а не адсорбции. Этот факт позволяет надежно прогнозировать количество задерживаемых вирусов в зависимости от определенного размера.

Сверх того, поляризация молекул белка на поверхности мембран не мешает удалению вирусов, а только дополнительно повышает эффективность процесса.

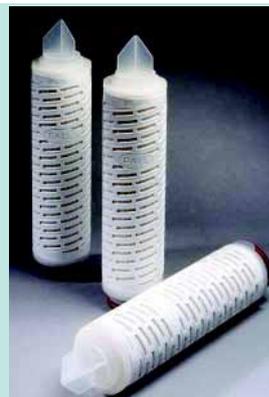
С ростом производства биотехнологических препаратов все большую важность приобретает обеспечение вирусной безопасности. Фильтры семейства «Вайросолв» (см. рис. 3) дают производителям надежный, прогнозируемый и валидируемый метод удаления вирусов с помощью фильтрации, основанной на различии в размерах молекул белков и вирусов. Оригинальная структура фильтра обеспечивает минимальные потери белка, что особенно важно при обработке низкоконцентрированных препаратов, имеющих высокую стоимость.

**Московское представительство**  
**Миллипор САС**  
 117997 Москва  
 ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
 Тел./факс (095) 330-7447,  
 336 5622, 931 9191  
 info@millipore.ru  
 www.millipore.ru  
 www.millipore.com

# КОРПОРАЦИЯ ПАЛЛ – ВАШ ПАРТНЕР В ПРОЦЕССАХ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GMP

■ А.В.Полюшкин, руководитель департамента биофармацевтики в странах СНГ Pall GmbH

*О Корпорации ПАЛЛ: Корпорация ПАЛЛ была организована доктором Паллом в США в 1946 году. За более чем полувековой срок Корпорация ПАЛЛ стала мировым лидером в вопросах удовлетворения потребностей клиентов в оборудовании и технологических решениях в трансфузионной медицине, фармацевтической, пищевой, электронной, аэрокосмической промышленности. В настоящее время Корпорация ПАЛЛ обеспечивает своих клиентов оборудованием для очистки, выделения, концентрирования, хроматографии и фильтрации препаратов. Для более полного удовлетворения потребностей клиентов Корпорация ПАЛЛ постоянно расширяет спектр своей продукции, например, в 2002 году была приобретена фирма Зейц-Шенк, а также подписано соглашение о поставке хроматографического оборудования фирмы Euroflow.*



Понимая, что в процессах асептического производства лекарственных средств все большее и большее значение придается гарантированному качеству получаемого препарата и используя весь свой богатый опыт, накопленный за десятилетия работы с производителями препаратов, Корпорация ПАЛЛ организовала в своем составе службу научно-технического сервиса (SLS). Целью данной службы является помощь нашим клиентам в решении их проблем, как технического так и информационного характера. Служба SLS обеспечивает проведение работ по подбору и тести-

рованию фильтрационного оборудования, которое позволяет производить нашим клиентам препараты высокого, гарантированного качества. Также она оказывает поддержку в проведении процесса валидации фильтрационного оборудования в соответствии с требованиями GMP.

При подборе фильтрационного оборудования для решения проблем фильтруемости и обеспечения качества готового лекарственного препарата наши специалисты проводят работы по подбору и масштабированию производственных процессов на рабочем месте заказчика (что обеспечивает получение для проведения всех работ препаратов именно того качества и состава, которое используется в реальном производстве) и после проведения таких работ предоставляют последнему рекомендации по использованию оборудования Корпорации ПАЛЛ в производственном процессе.

В рамках валидации фильтрационного процесса необходимо выяснить в достаточной ли степени воспроизводятся и подтверждаются документально достигаемые при фильтрации показатели качества, и могут ли быть полностью исключены нежелательные побочные эффекты. При этом самым важным показателем является – получение стерильного про-

дукта. Выделение твердых частиц и волокон, высвобождение экстрагируемых веществ или адсорбция активных компонентов и растворителей являются нежелательными.

Следующим требованием GMP является проверка целостности фильтров. Для работ, проводимых в соответствии с GMP, стерилизующие фильтры необходимо подвергать проверке на целостность до и после фильтрации, чтобы гарантировать, что использованные в каждом конкретном случае производственные фильтры соответствовали спецификациям изготовителя и не были повреждены в результате стерилизации или других непредвиденных событий в процессе их использования. При этом для гофрированных фильтрующих элементов определение скорости диффузии газа (Forward-Flow) через смоченную мембрану при заданной величине тестового давления нашло широкое применение, будучи надежным, информативным и удобным в использовании тестом. Этот метод контроля, известный также как Forward-Flow тест, может проводиться в полностью автоматизированном режиме с помощью соответствующих контрольно-измерительных приборов (таких как PallTronic FlowStar), причем сами приборы, используемые для определения наличия повреждений





фильтра, должны удовлетворять соответствующим требованиям валидации, калибровки

процесса, предъявляемые соответствующими контрольными органами. В этой связи особый интерес представляет анализ биогенных загрязнений перед фильтрацией и определение степени задержания бактерий из подаваемого на фильтрацию продукта в условиях моделирования параметров ведения технологического процесса. Важная информация по вопросу валидации стерилизующей фильтрации, соответствующей современному уровню развития техники,



и технического обслуживания. У фильтров с маленькими фильтрующими поверхностями значение Forward Flow может быть очень мало, так что в этом случае проще проводить испытание фильтра методом точки пузырька (Bubble Point).



В некоторых случаях испытание фильтра с водой в качестве стандартного средства смачивания невозможно без больших затрат, например, если фильтруются не смешивающиеся с водой жидкости или, если фильтры должны проверяться после стерилизации, а эффект разбавления должен быть исключен. В этих случаях предлагается проводить испытание фильтра, используя в качестве средства для смачивания продукт. Определение новых параметров, обязательных при проведении теста на целостность, должно было осуществлено путем использования стандартизованного способа с привлечением изготовителя фильтра.

В процессе асептического производства фармацевтических препаратов наибольшее значение придается валидации стерилизующей фильтрации, которая представляет собой технологическую стадию, определяющую качество продукции. При этом параметры, характеризующие производительность фильтра, определяют принципиальную возможность использования фильтров в той или иной области. Более того, необходимо отметить возможные взаимодействия между фильтром и фильтруемым продуктом, а также влияние параметров проведения процесса на всех его этапах, начиная с подготовки процесса фильтрации, вплоть до самой фильтрации. К этому следует до- бавить требования по валидации

была опубликована в техническом отчете 26 PDA.

Являясь лидером в вопросах фильтрации и сепарации, Корпорация ПАЛЛ производит и поставляет на рынок оборудование высочайшего качества, отвечающее последним требованиям GMP и позволяющим оснастить оборудованием весь технологический процесс производства лекарственных препаратов, начиная от подготовки воздуха и заканчивая оборудованием для проведения контроля качества готового лекарственного препарата.

Опираясь на опыт и рекомендации наших сотрудников, вместе с высочайшим качеством поставляемого оборудования, Вы всегда можете быть уверены, что используете в своих производственных процессах надежное и самое современное оборудование, которое производится на заводах Корпорации ПАЛЛ, расположенных во многих странах мира, в том, числе в России, в г.Москве, где расположено предприятие ООО «ПАЛЛ Евразия», которое более 10 лет производит фильтрационное оборудование по технологиям в соответствии с требованиями качества Корпорации ПАЛЛ.



**Заклучение**  
Производство лекарственных препаратов в соответствии с требованиями GMP требует тесного сотрудничества между лицами, эксплуатирующими фильтрационное и сепарационное оборудование, и производителем данного типа оборудования.

Подбор и валидация фильтрационного оборудования должны проводиться при соблюдении следующих требований:

- Сертифицированные методы стерилизации совокупной системы, включая фильтрацию
- Разработка процесса фильтрации, включая подготовку фильтра, с учетом спецификации фильтра и инструкции по его эксплуатации, предоставленной изготовителем фильтра.
- Исследование возможных взаимодействий между фильтром и фильтруемым продуктом в сотрудничестве с производителем фильтра.
- Проведение сертифицированного испытания фильтров на наличие повреждений до и после фильтрации
- С целью уменьшения затрат на валидацию продукции, используются специальные знания и химические характеристики соответствующих продуктов на основании данных производителя фильтров.

Более подробную информацию по вопросам подбора, валидации и эксплуатации фильтрационного оборудования можно получить в Московском представительстве фирмы **PALL G.m.b.H.**  
по адресу:

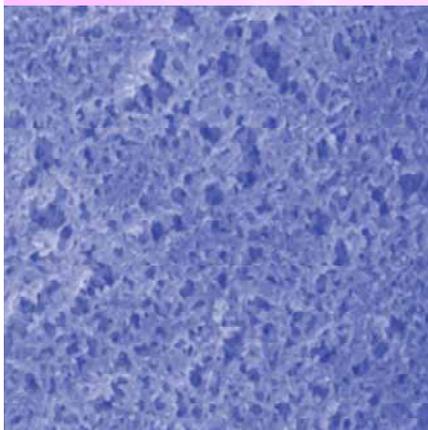
127015 Москва, ул.Вятская,  
д.27 кор.13/14  
тел. (095) 787 76 14, 787 76 16  
факс (095) 787 76 15

## Микрофилтрационные полиамидные мембраны и фильтрующие элементы на их основе в процессах осветления и стерилизации жидких лекарственных форм

- С. А. Тарасова, руководитель отдела маркетинга и продаж ООО НПП «Технофильтр»
- Ю. А. Федотов, к.х.н., руководитель отдела разработки и производства микрофилтрационных мембран ООО НПП «Технофильтр».

Среди методов мембранного разделения особое место принадлежит микрофилтрации (МФ), которая применяется для разделения систем жидкость (газ) - твердые частицы через мембранный фильтр с целью получения фильтрата, очищенного от коллоидных или взвешенных микрочастиц размером 0,05-10 мкм, а также микроорганизмов. В биофармацевтической промышленности мембранная микрофилтрация является неотъемлемым этапом промышленных технологий переработки на стадиях осветления и стерилизации жидких лекарственных форм. Мембранные микрофильтры широко применяют в процессах получения стерильной воды, офтальмологических растворов, диагностических реагентов, инфузионных и инъекционных форм, антибиотиков, культуральных сред, препаратов крови, биологических жидкостей. Выбор мембранного фильтрования в качестве предпочтительного метода разделения определен высокими требованиями к микробиологической чистоте и безопасности лекарственных препаратов.

До крупномасштабного внедрения мембран для очистки ЛС



применялись глубинные фильтры различных конструкций на основе хлопчатобумажных, волоконных материалов, сферических частиц стекла, металла или полимера. Хотя в настоящее время известны глубинные фильтры, которыми можно извлекать из жидкостей частицы с размером 1 мкм и менее, они имеют ряд ограничений по сравнению с мембранными. Нестабильная матрица глубинных фильтров, а также то, что их работу нельзя подвергнуть проверке на целостность, является существенным недостатком и приводит к невозможности их использования на финальных стадиях очистки в критических сферах применения. Поэтому глубинные фильтры применяются для предварительной филтрации в целях увеличения ресурса работы мембранных элементов, или в процессах осветления, где не требуется количественное удержание микрочастиц.

**Полимерные микропористые мембраны**, получившие в настоящее время наибольшее распространение в процессах МФ, являются тонкими (как правило, 100-150 мкм) полимерными пленками, имеющими на микроскопическом уровне вид капиллярного, сетчатого или губчатого каркаса, отдельные элементы которого представляют собой неразрывное целое, а порами являются просветы между звеньями этого высокопористого каркаса. Исключение составляют ядерные (трековые) мембраны, полученные путем облучения тонких полимерных пленок (~ 10-20 мкм) частицами высокой энергии и их последующей физико-химической обработкой.

Полимерные мембранные фильтры имеют разброс размеров пор в гораздо более узком

интервале, чем глубинные, что позволяет надежно достигать требуемую эффективность разделения, в том числе частиц размерами порядка размеров бактерий (не более 0,2 мкм). Другим важнейшим отличием мембранных фильтров является возможность многократного использования неразрушающего метода контроля их качества, как в процессе получения, так и процессе использования.

Известно, что одну из лидирующих позиций в производстве мембран для МФ занимают **полиамиды**, что обусловлено комплексом присущих им свойств - термостабильностью, стойкостью к действию многих растворителей, природной гидрофильностью, предельно малым содержанием экстрагируемых веществ.

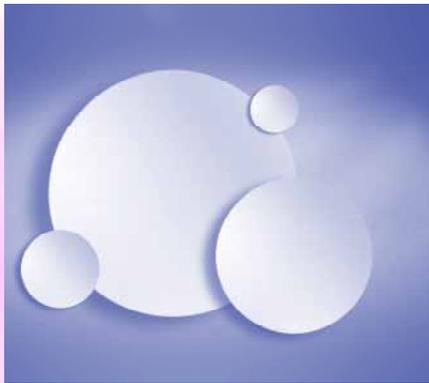
ООО НПП «Технофильтр» (г. Владимир) более 10 лет занимается разработкой и изготовлением микрофилтрационных полиамидных мембран на основе капрона. **Мембраны микропористые капроновые (ММК)** представляют собой пористые пленки белого цвета, изготовленные из алифатических полиамидов (*nylon-6* и *nylon-66*) по собственной запатентованной технологии мокрым способом формования с широким диапазоном размеров пор. Структура полиамидных мембран имеет крупноячеистое строение, причем стенками ячеек являются тонкие микропористые перегородки. Такое строение предопределяет непрерывность полимерного каркаса мембран и обеспечивает прочность и эластичность в сухом и смоченном виде, что приводит к удобству и простоте в работе с данными мембранами. ММК не теряют своей прочности и эластичности при многократных сгибаниях. Это свойство с успехом использует-

ся при изготовлении гофрированных патронных фильтрующих элементов с сохранением целостности материала.

Мембраны ММК устойчивы к механическим, химическим и термическим нагрузкам, биологически инертны. Благодаря достаточно высокой пористости и тщательно контролируемому размеру пор мембрана ММК обладает высокой эффективностью удержания микрочастиц при одновременном достижении отличных показателей соотношения скорости потока и падения давления.

Полиамидные мембраны по своей природе гидрофильны и сразу же смачиваются водой и водными растворами. ММК устойчивы в водных средах со значениями pH от 2 до 13, а также в большинстве органических растворителей. Одним из основных требований, предъявляемых к современным микрофильтрационным мембранам для производства ЛС, является способность последних к многократной термической стерилизации. Мембраны ММК хорошо выдерживают стерилизацию насыщенным паром в автоклаве при температуре  $120^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$  без изменения механических и структурно-фильтрационных характеристик. Следует отметить, что производительность ММК после стерилизации практически не изменяется, что является существенно важным показателем при эксплуатации. Кроме паровой стерилизации могут быть использованы радиационная стерилизация  $\gamma$ -облучением и химическая стерилизация раствором перекиси водорода. Специалистами предприятия постоянно ведется работа по усовершенствованию технико-эксплуатационных характеристик мембран. В настоящее время получены партии модифицированных капроновых мембран с повышенной термостойкостью, способные выдерживать многократную стерилизацию при  $134^{\circ}\text{C}$ .

Мембраны марки ММК прошли токсикологические и медицинские сертификационные испытания и рекомендованы для решения задач тонкой и стерилизующей фильтрации жидких сред в фармацевтической, медико-биологической, парфюмерно-косметической промышленности.



Модификацией базовых микрофильтрационных мембран ММК, получены мембраны, обладающие положительным дзета-потенциалом (от 4 до 40 mV). Положительный заряд позволяет удерживать отрицательно заряженные микрочастицы, размеры которых существенно ниже абсолютного размера пор мембраны. Исследованиями, проведенными в ГОС НИИ ЭЧиГОС им. А. Н. Сысина, установлено, что модифицированные мембраны ММК<sup>+</sup> способны при фильтрации зараженной воды задерживать до 100% колифагов и вирусов, например, вирус полиомиелита. Положительный заряд позволяет удерживать не только вирусы, но и различные бактерии, токсины, микоплазму и пирогены. Данные мембраны рекомендованы для обеззараживания воды, концентрирования и контроля содержания вирусов в водных объектах, депиригенизации водных растворов.

Полиамидные мембраны выпускаются в виде дисков и пластин различных размеров и могут использоваться в дисковых держателях и фильтр-прессах как в аналитических целях, так и для мелкомасштабной промышленной фильтрации (до 400 л).

Задачи крупномасштабной фильтрации решаются с помощью патронных фильтров. Для этих целей наиболее технологичной конструкцией являются гофрированные мембранные элементы патронного типа.

Следует отметить, что на сегодняшний день НПП «Технофильтр» является единственным отечественным производителем, выпускающим фильтрующие элементы патронного (ЭПМ) и капсульного (КФМ) типов на основе различных микрофильтрационных полимерных мембран.

На основе полиамидной мембраны производятся **мембранные патронные элементы марки ЭПМ.К** (близкие аналоги элементов Ultipor и Nylaflo фирмы Pall, Sartolon фирмы Sartorius AG).

Фильтроэлементы имеют общепринятую в мировой практике конструкцию в виде цилиндра, состоящего из фильтрующего пакета, содержащего гофрированную мембрану в один или два слоя, расположенную между двумя слоями нетканого полипропиленового или лавсанового полотна. Фильтрпакет, скрепленный по краям термосваркой, помещен между двумя перфорированными опорными корпусами из полипропилена, и герметизирован по торцам расплавом полипропилена.

Эффективная поверхность мембраны в ЭПМ высотой 250 мм (10 дюймов) составляет до  $0,7 \text{ м}^2$ , что обеспечивает высокую исходную производительность при низком гидравлическом сопротивлении. Фильтроэлементы высотой 500, 750 и 1000 мм получают методом термосварки элементов высотой 250 мм. Фильтроэлементы выпускаются в зависимости от типа фильтродержателя с различными адаптерами (проходной, с диаметром 45 и 56 мм), снабжены уплотнительными кольцами из силиконовой резины, и могут эксплуатироваться как в отечественных, так и в импортных фильтродержателях.

Долговечность и эластичность исходной мембраны ММК позволяет предложить множество комбинаций патронных элементов, включая однослойные, композитные и двухслойные конфигурации с различными сочетаниями размеров пор по слоям.

Однослойные мембранные элементы используются, главным образом, для осветления и снятия биологической нагрузки перед следующими далее по технологической цепочке финиш



Рабочие характеристики мембраны марки ММК

Размер пор, мкм	0,1	0,2	0,45	0,65	0,8	1,0	1,2	1,5	3,0
Производительность фильтрации по дистиллированной воде при P=0,10 МПа, мл/см <sup>2</sup> . мин., в пределах	4-6	7-11	22-40	45-80	85-100	120-160	180-220	230-280	300-360
Минимальное давление проскока пузырька воздуха, МПа	0,510	0,365	0,230	0,140	0,120	0,095	0,080	0,065	0,058
Прочность на разрыв, МПа, не менее									
- сухие	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	3,0	2,5
Удлинение при разрыве, %, в пределах									
- сухие	15-20	10-15	-	8-11	-	6-9	6-9	-	4-7
- смоченные водой	-	60-80	-	-	-	-	-	-	-

ными стерилизующими фильтрами с рейтингом 0,2 мкм. Для стерильной фильтрации продукта используются только двухслойные конфигурации. Такой метод фильтрации обеспечивает необходимый в критических случаях высокий запас надежности при больших скоростях потока и максимальных сроках службы. Для предварительной фильтрации (снятия основной массы загрязнений) на основе стекловолокнистого картона и полиамидной мембраны специально созданы композитные патронные элементы марки **ЭПМ.СК** с повышенной грязеемкостью, сочетающие в себе механизмы глубинной и мембранной фильтрации.

Поскольку фильтроэлементы должны не только надежно удалять микрочастицы, но и сами не выделять инородные частицы в фильтрат, они проходят отмывку от органических и механических загрязнений высокоочищенной водой. В соответствии с требованиями высококачественной производственной практики (GMP) все ЭПМ.К в процессе производства подвергаются 100% контролю на точку пузырька и диффузию (контроль на целостность) с использованием самых

современных приборов. Фильтроэлементы выдерживают неоднократно стерилизацию химическими реагентами, автоклавированием и острым паром в линии и имеют сертификат соответствия требованиям безопасности для полимерных изделий, применяемых в медицине.

Для критических применений, когда необходима фильтрация индивидуальных партий продукта (одноразовое использование), или для быстрой и надежной фильтрации средних объемов жидкостей особенно эффективны фильтрующие элементы капсульного типа. На основе полиамидной мембраны производятся фильтры-капсулы марки КФМ.К, представляющие собой комплектные неразъемные фильтры в полипропиленовом корпусе с гофрированной мембраной мини-патроном. Капсулы имеют эффективную площадь фильтрации (до 0,15м<sup>2</sup>), эквивалентную двум стандартным дискам диаметром 293 мм. Возможность промывки и последующего автоклавирования допускает повторное использование капсульного фильтра до полной выработки ресурса всей фильтрационной поверхности.

Мембранные фильтрующие элементы на основе капроновой мембраны, выполненные в виде плоских дисков, капсул и фильтрационных патронов успешно используются в производстве ЛС фармацевтическими предприятиями России, Украины, Молдавии, Белоруссии и Казахстана. Среди наших партнеров: ЗАО «Брынцалов А», филиалы ФГУП



«НПО по медицинским иммунобиологическим препаратам Микроген», ОАО «Красфарма», ОАО «Новосибхимфарм», ЗАО «Верофарм», ОАО «ICN Октябрь» и многие другие.

В заключении следует отметить, что наше предприятие предлагает не только оборудование и расходные материалы высокого качества по доступным ценам, но и комплексное решение задач фильтрации при производстве фармацевтических препаратов!



ООО НПП «Технофильтр»

Россия, г. Владимир, ул. Б. Нижегородская, 77.

Для корреспонденции:  
600016, г. Владимир, а/я 11  
Тел/факс: (0922) 23- 48- 47,  
27- 63-37, 42-00-73, 27-62-86  
E-mail: [info@technofilter.ru](mailto:info@technofilter.ru)  
<http://www.technofilter.ru>



# Комплексная очистка воды

■ В.М.Яловега, инженер московского представительства компании Millipore

*С очищенной водой работают все лаборатории. Более 30 лет компания Millipore занимается разработкой передовых технологий очистки воды и производством комплексных линий водоподготовки. Обладая огромнейшим научным и производственным опытом, специалисты компании имеют глубокое представление о всех лабораторных исследованиях заказчика.*

*Компания Millipore производит полный набор систем очистки воды, отвечающих требованиям прикладных лабораторных задач как по качеству, так и по количеству используемой воды. Системы выпускаются производительностью от единиц литров до нескольких тысяч литров очищенной воды в день. Качество воды охватывает весь диапазон прикладных задач, начиная с научноисследовательских лабораторий университетов и, заканчивая лабораториями фармацевтических предприятий.*

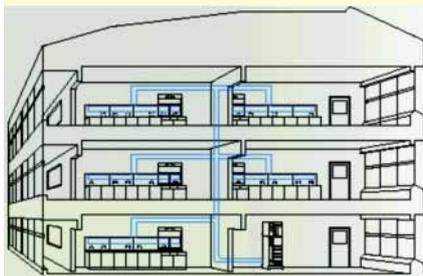
*Компания Millipore предлагает полный пакет на лабораторную линию водоподготовки с учётом местных условий эксплуатации оборудования.*

## Партнёрские отношения

■ В процессе подготовки технического задания специалисты компании Millipore обсуждают все детали с заказчиком и организациями, выполняющих доставку оборудования. Работа начинается с обсуждения главных вопросов: с общего количества и качества очищенной воды, условий её отбора и соответствия оборудования принятым стандартам. Профессиональный опыт специалистов компании Millipore позволяет разрешать все вопросы в рамках одной компании без привлечения сторонних организаций.

## Реализация проекта

■ На всех этапах реализации проекта (от концепции до установки оборудования) специалисты компании Millipore выполняют детальную проработку проекта



на месте, включая как технические, так и коммерческие вопросы. Согласованное Техническое Задание содержит принципиальную схему линии, планы размещения оборудования, детальное описание всех модулей, подробную спецификацию, бюджетный и инсталляционный графики.

## Сборка и обучение

■ Все работы по сборке, настройке оборудования и обучению персонала выполняют сертифицированные инженеры компании Millipore.

## Конструкция

■ Всё оборудование снабжено технической документацией на русском языке. Специалисты компании тщательно согласовывают условия работы каждого модуля. Компания Millipore выпускает широкий диапазон систем очистки воды и аксессуаров (систем хранения и распределения очищенной воды, распределительных насосов, ультрафиолетовых ламп, нагревателей и контрольноизмерительного оборудования).

## Квалификация оборудования

■ В течение 5 прошедших лет компания Millipore успешно развивала квалификационные программы. Заполнено несколько тысяч квалификационных протоколов по установке (IQ), техническому обслуживанию (MP) и проверке контрольных узлов систем (OQ) в соответствии со стандартами GMP и GLP.

## Гарантийное и постгарантийное обслуживание

■ В течение гарантийного срока инженеры компании устраняют неисправности всех систем и продолжают выполнять техническую консультацию персонала. Компания Millipore предлагает несколько форм технической поддержки на постгарантийный период. Постгарантийный сервисный контракт предусматривает профилактический осмотр оборудования, ремонт, периодическую поверку контрольноизмерительных узлов и другие виды работ.

Ещё на первых стадиях обсуждения Технического Задания специалисты компании Millipore решают ключевые позиции проекта: качество и количество (включая пиковый расход) используемой воды, условия размещения оборудования и его стоимость. От решения этих вопросов зависит дальнейшая судьба всего проекта.

Современные лаборатории заполнены большим количеством оборудования, потребляющим очищенную воду разного качества, начиная с моечных машин и, заканчивая высокоточными измерительными приборами. Комплексная линия очистки воды представляет централизованную линию с интегрированной в неё системой очистки воды. Линия состоит из:

- системы очистки воды;
- накопительного резервуара;
- распределительного оборудования;
- устройств контроля и мониторинга воды в распределительной петле;
- систем сверхвысокой очистки для высокоточных прикладных исследований.

## Система очистки воды

- Ключевым элементом и центром

управления комплексной линии является система очистки воды. Система

➢ производит очищенную воду требуемого качества из водопроводной воды

➢ и обеспечивает суточную потребность лаборатории в очищенной воде.

Компания Millipore выпускает системы очистки воды Elix® и RiOs™ производительностью до нескольких тысяч литров очищенной воды в день. Комплексная линия очистки имеет центральное управление: устройство управления систем очистки контролирует работу как самих систем, так и всех блоков хранения и распределения очищенной воды.

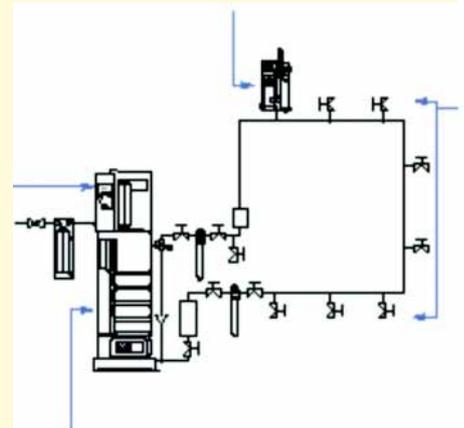
## Система сверхвысокой очистки воды в точке отбора

■ Пять систем Milli-Q® производят сверхчистую воду для широкого диапазона прикладных задач, начиная с Высокоэффективной Жидкостной Хроматографии и заканчивая секвенацией ДНК. В первом случае содержание органических примесей в очищенной воде измеряется ниже следового уровня, и во втором примере в очищенной воде отсутствуют пирогены.

Для работ с большим расходом сверхчистой воды компания Millipore выпускает систему Super-Q™ с производительностью до 10 л/мин.

## Хранение очищенной воды

■ Очищенная системой вода поступает в резервуар, который должен обеспечить



> суточную потребность лаборатории в очищенной воде при пиковом расходе и

> иметь защитные средства от повторного загрязнения воды.

Полиэтиленовые резервуары компании Millipore ёмкостью 200 и 350 литров снабжены вентилируемыми фильтрами, устройствами аварийного перелива с санитарными затворами и автоматическими модулями для бактерицидной обработки внутренних поверхностей резервуаров на длине волны 254 нм.

**Распределение очищенной воды**

■ Из резервуара очищенная вода подается в точки отбора через систему трубопроводов. Качество очищенной воды в значительной степени зависит от конструкции системы распределения.

> Давление и скорость потока в трубах определяется параметрами распределительного насоса.

> Материалы конструкции не должны вносить повторных загрязнений в очищенную воду.

> Система трубопроводов должна иметь замкнутую кольцевую структуру без застойных зон и «мёртвых отводов».

> Для дополнительной обработки очищенной воды система распределения должна иметь вспомогательное оборудование (УФ лампу, стерилизующие фильтры и другие устройства).

**Мониторинг очищенной воды**

Основными показателями качества очищенной воды являются удельная проводимость (или обратная величина - удельное сопротивление) и общее содержание органического углерода. Мониторы проводимости и общего содержания органического углерода установлены в системах очистки RiOs и Elix и контролируют качество воды как на входе, так и на выходе распределительной петли.

**Три типа очищенной воды**

Компания Millipore выпускает три класса систем очистки воды в соответствии с принятой международной классификацией очищенной воды.

**■ Вода типа 3**

**Применяется:** для некритических лабораторных работ.

> питания моечных машин, стеклянной посуды, парогенераторов, автоклавов и другого оборудования.

**■ Вода типа 2**

**Применяется:** для основных лабораторных работ.

> подготовка буферов;  
> подготовка рН растворов;  
> подготовка микробиологических сред;

> питание клинических анализаторов и приборов контроля погодных условий;

> подготовка реагентов для химических анализов и синтеза;

> питание систем сверхвысокой очистки для получения воды типа 1 (систем Milli-Q).

**■ Вода типа 1**

**Применяется:** для критических лабораторных работ.

> подготовка мобильной фазы хроматографов HPLC;

> подготовка бланков и стандартных растворов регистраторов GC, HPLC, AA, ICP-MS и других высокоточных инструментальных средств;

> подготовка культуральных сред;

> подготовка реагентов для молекулярной биологии.

**Технологии очистки воды**

Качество воды трёх классов систем очистки воды, выпускаемых компанией Millipore, полностью отвечает, а по отдельным параметрам превосходит такие международные стандарты, как AZTM®, CAP, ISO®, NCCLS, USP и Европейская Фармакопея.

**Предварительная очистка**

■ Включает активированный уголь для удаления свободного хлора и коллоидов, 0,5 микронный полипропиленовый фильтр для удаления частиц и полифосфат для очистки воды от минеральных загрязнений и умягчения воды.

**Обратный осмос**

■ На второй ступени очистки воды мембрана обратного осмоса удаляет от 95 до 99% ионов и до 99% растворённых органических примесей (с молекулярным весом более 200 Дальтон), микроорганизмов и частиц.

Автоматическая система регулирования поддерживает постоянную производительность систем в рабочем диапазоне температур и обеспечивает высокий возврат воды в систему.

**Технология Elix**

■ В системах очистки воды типа II применена разработанная и запатентованная компанией Millipore технология очистки воды от ионных примесей Elix. Встроенный в систему модуль электродеионизации наполнен ионообменными смолами, регенерируемыми электрическим током. Технология непрерывной электрогенерации имеет несколько преимуществ: система не останавливается на химически опасную и достаточно дорогую регенерацию смол и не требует умягчения воды на предварительной ступени очистки.

**Дополнительная очистка**

■ Для сверхвысокой очистки воды от ионных примесей в системах предусмотрен дополнительный картридж с высокоэффективными ионообменными смолами.

**Ультрафиолетовое облучение**

■ На последней ступени очищаемая вода проходит обработку в ультрафиолетовом излучении на длине волны 254 нм, что позволяет существенно снизить содержание бактерий в очищаемой воде. Эффективность ультрафиолетовой обработки воды проявляется в логарифмичес-

кой зависимости с показателем степени 4.

Дополнительные УФ лампы устанавливаются в резервуаре и в петле распределения очищенной воды.

**Мониторинг воды**

■ В системе очистки установлены два высокоточных регистратора, измеряющих удельное сопротивление и общее содержание органического углерода в очищенной воде на выходе системы. Пожеланию заказчика аналогичные устройства устанавливаются в распределительной петле.

**Сверхвысокая очистка**

■ В высокочувствительных прикладных работах используется сверхчистая вода со сверхнизким содержанием ионных и органических примесей. Компания Millipore производит 15 систем сверхвысокой очистки воды Milli-Q. Выбор системы и набора картриджей определяется типом прикладной задачи и условиями эксплуатации системы. В комплект всех систем входит 0,22 микронный абсолютный фильтр. Компания выпускает системы сверхвысокой очистки и более высокой производительности Super-Q.

Успешное сотрудничество всех участников проекта складывается из многих факторов: удачной конструкции линии, правильного размещения оборудования с учётом всех инсталляционных требований, конструкций чистого помещения и другого установленного в нём оборудо-



вания, а так же от опыта исполнителей проекта и качества технической документации. Компания Millipore обладает огромнейшим опытом в разработке технологии очистки воды для широкого круга лабораторных задач и имеет квалифицированных инженеров, способных эффективно проектировать комплексные линии очистки воды заданного качества и в необходимом количестве.

Московское представительство  
**Миллипор**  
117997 ГСП Москва В-437  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
Тел./факс: +7(095) 330-74-47,  
336-56-22, 931-91-87  
E-mail: info@millipore.ru  
Internet: www.millipore.ru  
www.millipore.com

## Упрощение процедуры валидации



### ДЛЯ СТЕРИЛИЗУЮЩИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ ФИЛЬТРОВ

Валидация нового процесса фильтрации или модификация типа фильтра, используемого в существующем процессе, может показаться перспективой, приводящей в уныние. Однако, имея структурный подход к решению проблемы, можно значительно упростить процедуру валидации, снизить расходы и потери времени.

#### Каковы требования?

Правила FDA в США, EMEA в Европе и MHLF в Японии ссылаются в основном на стерилизацию медицинских лекарственных форм, примером которых служат Руководство FDA по стерильным лекарственным формам, производимым в стерильных условиях 1987 (перездание 1991), и секции 4-го тома EMEA GMP: Медицинские препараты для людей и ветеринарного использования. Однако Руководства по валидации предварительной фильтрации продуктов упоминаются не столь часто.

Следующими документами, используемыми производителями, сертифицированными по FDA, являются: Масштабирование санкционированных изменений (SUPAC), Санкционированные изменения для массовых процессов (BASPAC) и Санкционированные изменения стерильных водных растворов (PACSAS). Целью этих документов является определение действий, рекомендуемых FDA, для тестирования и хранения данных, которые необходимо выполнять фармацевтическим фирмам, если они вносят изменения в процесс производства лекарственных форм, который должен быть утвержден в новой фармацевтической статье (NDA), изменении в фармацевтической статье (ANDA) или в фармацевтической статье для антибиотиков (AADA). Глава Руководства FDA 21CFR314.70 содержит инструкции, как необходимо согласовывать изменения, внесенные в утвержденный процесс, с уполномоченными органами здравоохранения и основной целью Руководства является обеспечить промышленность понятными и рациональными процедурами тестирования и документирования изменений производственного процесса, которые включают в себя процессы фильтрации.

#### Ссылки на Руководства по валидации:

Основным документом, определяющим требования к процессам стерильной фильтрации, является Технический документ Ассоциации парентеральных средств (PDA) №26 Стерилизующая фильтрация жидкостей, опубликованный в 1988 г. Этот документ является, вероятно, наиболее часто цитируемым при обсуждении валидации систем фильтрации.

Стерилизующие фильтры с тех пор определяются фармацевтической промышленностью как фильтры, имеющие рейтинг мембраны 0,22 мкм (или менее) и способные стерилизовать жидкость, содержащую 10<sup>7</sup> организмов *Brevundimonas diminuta* на каждый см<sup>2</sup> эффективной поверхности фильтра.

Однако таких определений нет для фильтров с другим размером пор, хотя производители фильтров разрабатывают свои собственные стандарты тестирования и параметры производительности.

Влияние использования фильтрации в общем процессе должно оцениваться с учетом многих параметров. В частности, оценку основных параметров эффективности применения в процессах предварительных фильтров делает сам производитель фильтров.

Результаты тестирования обеспечивают пользователю фильтров набор данных, которые служат базой для создания документов по валидации (см.Схему 1).

Схема 1.



Однако такое тестирование не может смоделировать абсолютно все условия, которым фильтр подвергается во время реальных процессов.

Индивидуальные инструкции по валидации каждого отдельного фильтра, процесса и получаемого продукта – вот, что ожидалось пользователями фильтров от официальных Руководств ранее. Это имело место для старых производственных процессов, где валидация была менее точна в силу того, что существовавшие на тот момент материалы фильтров и их конструкция не позволяли получать воспроизводимые результаты тестирования. Многообразие условий проведения процессов, огромное количество объектов фильтрации при несовершенстве фильтровальных материалов и отсутствии простых и надежных методов тестирования не позволяло создать универсальные рекомендации.

В настоящее время процессы валидации фильтров значительно упростились, т.к. производители фильтров внедряют новые технологии, например, мембраны на основе новых материалов – полиэфиросульфата (PES), новые пространственные структуры – ассиметричное строение пор и т.д. Появились новые компактные приборы для тестирования фильтров, использующие вместо грубого метода «точки пузырька» более точные – метод диффузии газа и падения давления, позволяющие тестировать фильтры безразборным методом в линии, например приборы «Домник Хантер» Porecheck 3-го и 4-го (мультикартриджного) поколения. Все это значительно повысило воспроизводимость и надежность данных, получаемых при тестировании фильтров.

Области, которые необходимо пересмотреть при оценке процессов стерильной фильтрации, теперь выглядят так (см.Схему 2).

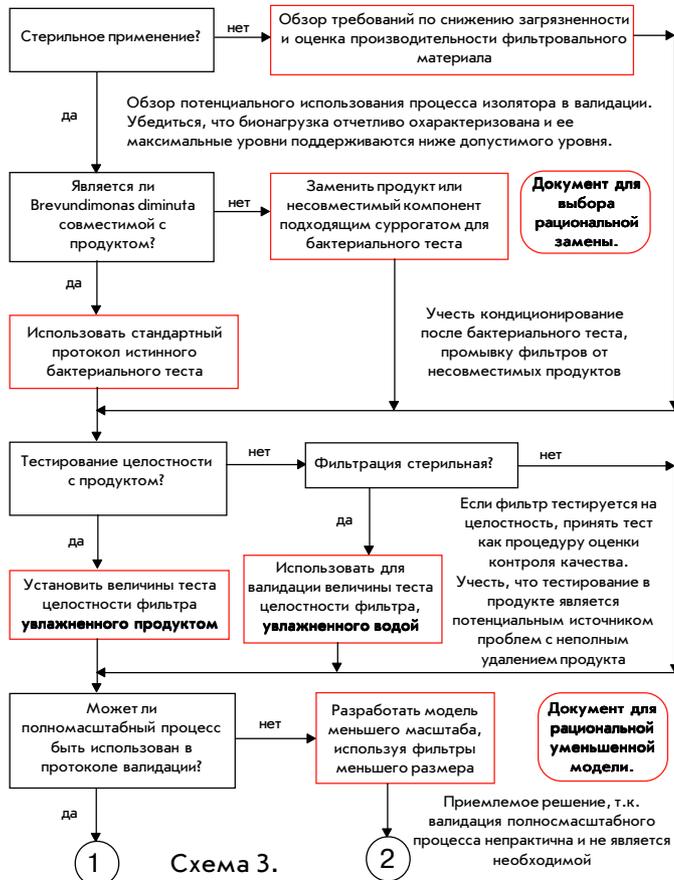
Сегодня пользователь фильтров может при разработке своего плана валидации для процессов фильтра-



Схема 2.



ции просто использовать общий структурный подход. Схема 3 и Схема 4 показывают пример последовательности разработки процесса валидации:

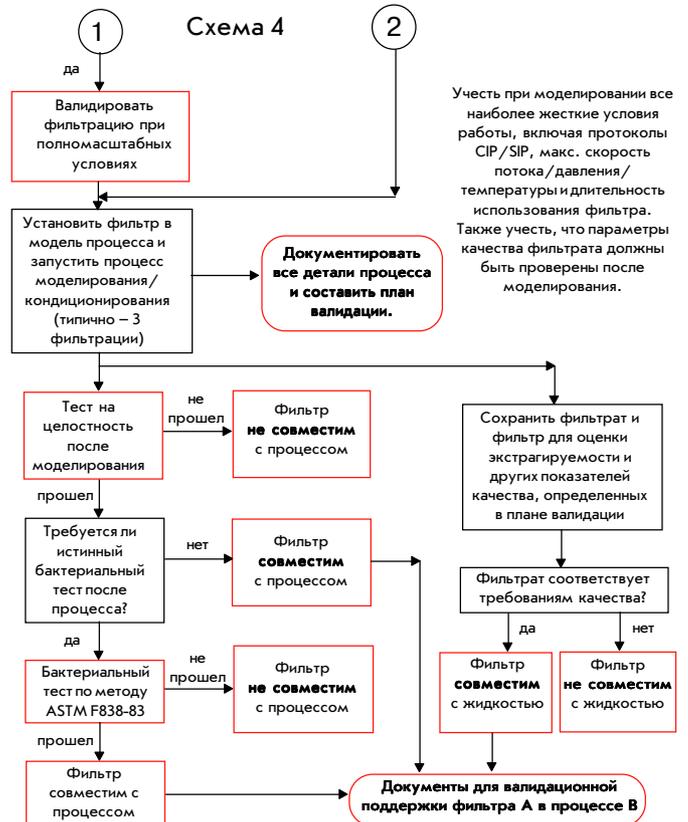


В качестве примера был приведен протокол, индивидуально разработанный для процесса стерильной фильтрации пеногасителя, используемого в микробиологическом процессе ферментации инсулина.

Пеногаситель – высоковязкий раствор, подаваемый в ферментер пульсациями в течение всего производственного цикла для уменьшения вспенивания реакционной массы.

Не являясь классическим примером стерильной фильтрации растворов, пульсирующий поток высоковязкой жидкости, тем не менее, можно рассматривать как наиболее жесткие условия эксплуатации стерилизующего фильтра в комбинации с длительным периодом его непрерывного использования (12 недель), что, безусловно, является процессом стерильной фильтрации высокой производительности и требует валидации.

Схема 4



План валидации изображен на Схеме 5.

Схема 5.



План валидации был разработан при тесном консультационном сотрудничестве фирмы-производителя инсулина и Инженерного Отдела компании «Домник Хантер». Сначала была изучена жизнеспособность и количество колоний морфологии *Brevundimonas diminuta* в исходном пеногасителе, что является наиболее важным для понимания и определения исходных данных. Далее были уточнены условия кондиционирования фильтра после его стандартного испытания на целостность, упростив этот процесс. Полномасштабный процесс был смоделирован в лаборатории «Домник Хантер» на фильтрах с таким же микронным рейтингом, но меньшего геометрического размера. Валидация была произведена через 4 недели, чтобы производитель инсулина мог начать процесс производства без промедления с последующей валидацией его через 12 недель. Очевидно, что выбранный подход позволил оптимально распределить ресурсы, сэкономять время и снизить расходы. Максимальное удовлетворение потребностей заказчика – визитная карточка компании «Домник Хантер».

Представительство в России I.E.S. International BV, 103001 Москва, Мамонковский переулок 4, оф.2 Тел. (095) 200-12-22, 200-12-59, факс (095) 200-42-51, e-mail: info@iesi.ru

# Microcheck 2™ - высокоточный и надежный тестер целостности фильтров, удовлетворяющий высоким требованиям биофармацевтических производств

**Точность, надежность, самоконтроль** прибора при простоте работы – основные факторы, влияющие на Ваш выбор при поисках автоматизированного прибора нового поколения для тестирования целостности фильтров. Постоянное развитие элементной базы позволило разработчикам CUNO создать новую модель прибора Микрочек 2. Прибор сконструирован с соблюдением норм, установленных правилами GAMP (Good Automated Manufacturing Practice), его эксплуатационные параметры улучшились, в том числе за счет уменьшения веса и большей компактности. Этот новый прибор может общаться с его пользователем на пяти языках. Его система предполагает большую гибкость в выборе необходимого протокола проверки из полного списка возможных методик проверки и выдачи приемлемой для Вас формы отчетов.

Разработанный, доведенный и отлаженный в сотрудничестве с основными предприятиями отрасли, использующими процедуру тестирования и гигантами, и небольшими фирмами, Микрочек 2 сделан так, чтобы Вы почувствовали, что именно его Вам не хватало до сих пор.

## ПРОГРАММНЫЙ ДИЗАЙН И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАННЫХ

Для метрологических работ с прибором инженерному персоналу требуется доступ только к модулям для проведения проверки или валидации, но не требуется доступ к производственным настройкам или хранящимся в памяти данным измерений и наоборот - производственный персонал, проводящий измерения, не нуждается в доступе к модулям настройки и проверки прибора.

Система, таким образом, узнает операторов, как только они вводят свое имя или персональный код доступа и автоматически регистрирует исполнителя очередного цикла работы с прибором.

МИКРОЧЕК 2 автоматически сохраняет последние 500 циклов работы и может по команде извлечь из памяти или распечатать информацию о проведенных измерениях и их результатах. Информация о последних 20 измерениях сохраняется полностью включая информацию о производственной партии продукта, кривые падения давления при данном измерении и т.д., для следующих 480 циклов измерений прибор хранит порядковый номер цикла измерения, дату и время, номер использованного протокола измерения, номер партии продукта, и результат теста.

## КАЛИБРОВКА И ВАЛИДАЦИЯ

МИКРОЧЕК 2 может быть запрограммирован так, чтобы напоминать оператору каждые 90, 180 дней или ежегодно проводить проверку калибровочного протокола. Каждый отчет с результатами теста содержит дату последней калибровки каждого сенсора, и когда калибровка «просрочена» оператор получает от прибора сообщение о возможной ошибочности измерения. Каждый отчет при распечатке данных содержит серийный номер прибора, данные о калибровке прибора, результаты самодиагностики и версии программного обеспечения прибора. Весь ход тестирования и разработки программного обеспечения тщательно документирован для того, чтобы иметь контрольные методики для оценки отклонений во всех компонентах программного обеспечения и аппаратных средств.

## ДРУЖЕСТВЕННЫЙ ИНТЕРФЕЙС

Если оператор выбрал режим программирования, прибор предлагает ряд последовательных приглашений на дисплее, что помогает провести операции по формированию программы измерений полно и точно. После завершения программирования прибора (Вы можете записать в память до 100 протоколов тестирования для работы с различными индивидуальными фильтрационными установками) все введенные данные могут быть загружены для постоянного хранения во встроенный блок памяти прибора.

## АВТОМАТИЧЕСКИЙ САМОКОНТРОЛЬ

Перед тем как дать разрешение на запуск любого протокола тестирования, прибор проводит серию самодиагностических тестов. В ходе этих тестов проверяется правильность функций программирования, калибровка и



чувствительность датчиков. Дальнейшая серия тестов определяет наличие в тестируемой системе фильтров нарушений уплотнений и контролирует количественные параметры системы. Если прибор обнаруживает любую ошибку в системе, он не позволяет оператору запустить протокол тестирования фильтра.

## УЧАСТИЕ ФИРМЫ CUNO В ВАЛИДАЦИИ, ОБСЛУЖИВАНИИ И ТЕХНИЧЕСКОМ СОПРОВОЖДЕНИИ ПРИБОРА.

Прибор МИКРОЧЕК 2 прошел независимую валидацию, гарантирующую соответствие современным нормативным требованиям. Каждый прибор имеет индивидуальный серийный номер, под которым он известен в CUNO, где имеется файл с хранящейся информацией о производственном цикле, истории этого прибора, его юстировке, обслуживании и т.п. МИКРОЧЕК 2 поставляется с полным руководством по валидации прибора, сертификатом калибровки и инструкцией по эксплуатации на нескольких языках.

В дополнение мы предлагаем полный пакет услуг по поддержке заказчика в валидации прибора для системы контроля качества предприятия по параметрам IQ (Качество установки), OQ (Качество работы с прибором), PQ (Качество эксплуатационных характеристик прибора).

Высококвалифицированные члены нашей группы научной поддержки могут приехать на Ваше предприятие и после договоренности о специфических требованиях по валидации на Вашем предприятии провести и задокументировать все те тесты, необходимые для успешного установки, настройки и квалификацион-

ных испытаний прибора. Поддержка CUNO не ограничивается только этим, без дополнительных расходов и на протяжении всего времени, пока прибор находится в эксплуатации, мы будем предлагать Вам проведение курсов по подготовке сертифицированных операторов и повышению квалификации опытных пользователей прибора.

## ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### Корпус:

Материал корпуса Сталь окрашенная порошковой эмалью

Габариты 130 x 290 x 460 мм

Вес 10 кг

### Электрические характеристики:

Напряжение 220-240 В / 50 Гц, 1 А

Предохранители 2 А

### Точность измерений:

Давления ± 1 миллибар

Перепада давления ± 0,1 миллибара

### Стандартные рабочие условия:

Температура рабочая 5 - 45° С

Температура хранения 0 - 55° С

Максимальная влажность (рабочая)

0-90% (отн. влажность)

Максимальная влажность (хранение)

0-95% (отн. влажность)

### Соединения

Быстросъемные фитинги Ш 3мм типа STAUBLI™ (нерж.

сталь) с цветовой кодировкой:

Соединение с воздушной линией (вход) Красный

Соединение с фильтром Синий

Вентиль (сброс давления) Зеленый

### Поточные характеристики

Макс. поток 25 л/мин при давлении 5 бар

Мин. поток 5 л/мин при давлении 5 бар

### Требования к источнику давления

Сжатый газ (воздух), пригодный для подачи на гидрофобные и гидрофильные фильтры. Максимальное давление на входе прибора 6 бар. Минимальное давление должно минимум на 0,5 бара превышать максимальное давление, при котором производится тестирование.

### Компьютерный интерфейс

Оригинальный 7-пиновый RS232. Данные пересылаются как последовательность ASCII символов, ограниченная символами \$0Dh. Опция «Обязательный контроль компьютера» должна быть задействована, если прибор управляется с компьютера дистанционно. Протоколы и тип передачи данных оригинальные. Пакет программного обеспечения для дистанционного управления прибором имеется.



CUNO Europe S.A.,  
Россия 125130 Москва,  
2-й Новоподмосковный переулок, дом 4а  
тел. (095) 156 25 27, 737 82 18  
факс (095) 737 82 18,

# Опыт применения стерилизующей фильтрации на капсулах в производстве лекарственных препаратов

■ Л.Д.Быстрицкий, Т.Э.Ильченко, Л.Н.Перегудова, Н.А.Богданова, филиал федерального государственного унитарного предприятия «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Минздрава РФ в городе Томск «Вирион».

■ В.О.Дейнеко, А.В.Коровин, закрытое акционерное общество «МЕТА», Новосибирск

Нет необходимости напоминать, как важно в процессе производства стерильных лекарственных средств помимо всего комплекса обеспечивающих мероприятий выбрать оптимальный метод и режим стерилизации препарата.

На НПО «Вирион», имеющем 100-летний опыт производства иммуно-биологических и химико-фармацевтических лекарственных препаратов, из известных методов стерилизации (**радиационный, химический, термический, стерилизующая фильтрация**) традиционно применяются два последних.

Особое значение имеет процесс работы с биологическими субстанциями, где термическое воздействие на препарат либо полупродукт крайне нежелательно или недопустимо. В этом случае безальтернативным является метод стерилизующей фильтрации.

До середины 90-х годов на НПО «Вирион» предварительная и стерилизующая фильтрация препаратов, не подлежащих термической стерилизации, проводилась исключительно с использованием дисковых мембран производства различных зарубежных производителей (**Pall, Millipore, Cuno**).

Такая технология гарантирует качество препаратов, однако имеется ряд недостатков:

- потери продукта за счет «мертвого» объема фильтродержателя;

- вероятность повреждения фильтрующего слоя в результате манипуляций с хрупкой дисковой мембраной;

- неудобства работы с дисковым фильтром большого диаметра, выражающиеся в его большом весе и значительном объеме, занимаемом собранным модулем в автоклаве;

- объем серии ограничен ресурсом мембран.

Последний фактор повлиял на принятие решения об апробировании в практической работе фильтров новой конструкции - капсул производства фирмы «Sartorius» (Германия) (рис 1.).

Помимо того, что у капсул отсутствуют все вышеперечисленные недостатки плоских мембран, они обладают ещё несколькими преимуществами:

- капсулы поставляются стерильными и готовыми к употреблению, что экономит время и трудовые затраты, необходимые на подготовку к работе;

- можно легко масштабировать процесс, подбирая капсулу требуемой производительности.

Внедрение капсул было начато с их использования для стерилизующей фильтрации небольших объемов наиболее простых препаратов. Со временем область применения капсул была расширена на сложные, многокомпонентные препараты. В рамках внедрения капсул в производ-

ственные процессы специалистами НПО «Вирион» был решен целый комплекс задач, в том числе наиболее значимые: обучение персонала работе с новым оборудованием, разработка новых методик и оформление СОПов, масштабирование (увеличение объема серий), оптимизация процессов фильтрации по параметру экономичности.

Для обучения сотрудников основного производства был

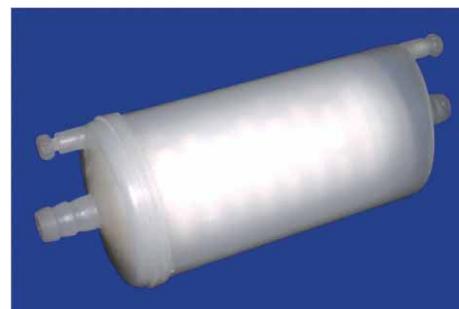


Рисунок 1: Внешний вид капсулы

Капсулы представляют собой неразъемную конструкцию, состоящую из фильтрующего патрона, запаянного в корпус из полипропилена. Корпус снабжен патрубками подвода фильтруемой жидкости, отвода фильтра, а также клапаном для сброса воздуха из корпуса капсулы. Капсулы не требуют для своего использования держателя фильтров и устанавливаются непосредственно в линию фильтрации. Имеют сертификат соответствия требованиям GMP и рекомендованы к применению ВОЗ, что значительно упрощает валидацию процессов стерильной фильтрации.

подготовлен и проведен ряд тематических семинаров с участием специалистов **представителя «Sartorius» - фирмы «МЕТА»**, специализирующейся в области технологий фильтрации. На семинарах обсуждались как теоретические основы процессов фильтрации, так и вопросы, связанные с применением конкретных типов капсул в производстве лекарственных препаратов в НПО «Вирион».

Масштабирование и оптимизация технологических процессов осуществлялась путем выбора комбинации предварительных и стерилизующих фильтров и подбора технологических режимов фильтрации. При этом для каждого препарата учитывалась совокупность факторов: физико-химические свойства фильтруемой среды, материалы и площади фильтрующих поверхностей предварительных и стерилизующего фильтров, объем партии. Особое внимание уделялось параметрам процесса фильтрации - таким, как скорость фильтрации, дифференциальные давления, нагрузка на фильтры по отделяемым частицам. Именно правильно выбранные технологические режимы фильтрации позволяют достичь высокого ресурса фильтров и увеличить экономическую эффективность технологии про-

изводства препарата. Работы по масштабированию и оптимизации процессов проводились при консультационной поддержке специалистов фирмы «Мета».

Для оценки результатов проделанной работы по внедрению капсул в технологические процессы, на предприятии проведен анализ экономической эффективности использования капсул за последние три года. Для сравнительного анализа из номенклатуры были выделены десять наименований лекарственных препаратов, таких как: растворы новокаина, натрия хлорида, анальгина, тиамина хлорида, рибоксина, глюкозы, АТФ, гентамицин, линкомицин, вода для инъекций. Был проведен расчет стоимости затрат на стерилизующую фильтрацию с использованием дисковых мембран в сравнении с усовершенствованной технологией (с использованием капсул). Анализ показал, что стоимость расходных материалов на усовершенствованной технологии в 8-10 раз, а на отдельных препаратах и в 20 раз ниже, чем на традиционной технологии с использованием дисковых мембран. Результаты показаны на гистограмме, где препараты условно обозначены номерами от 1 до 10. Сравнительная стоимость затрат (в рублях) с

учетом месячных объемов производства показана на рисунке 2.

За период, прошедший с начала внедрения капсул на НПО «Вирион», оптимизированы процессы фильтрации всех лекарственных и некоторых иммунобиологических препаратов. Экономическая выгода оптимизации очевидна.

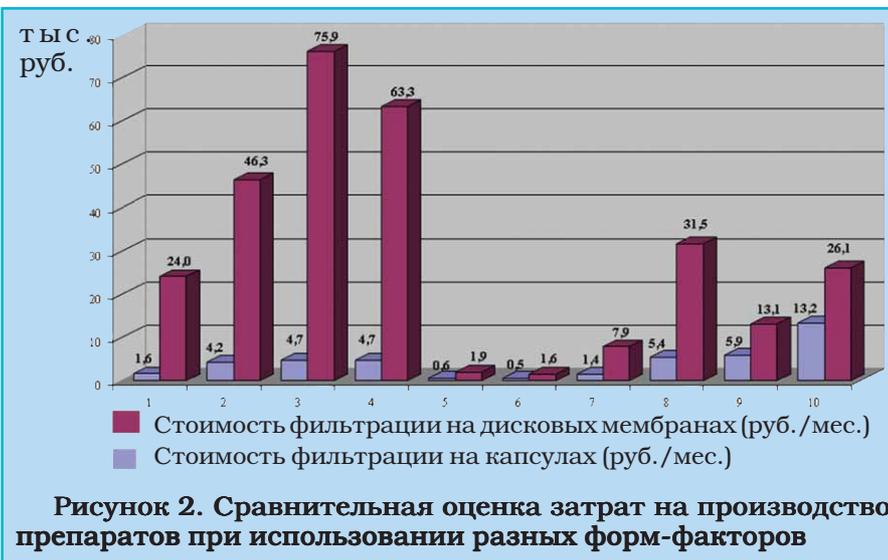
Эксплуатация капсул «Sartorius» в течение длительного времени на производстве показала их высокую надежность, проявляющуюся в гарантированном сохранении стерилизующей способности после многократной стерилизации фильтрующих элементов.

Опыт, накопленный на НПО «Вирион», был использован при разработке практического пособия по использованию капсул в производстве. Особое внимание в пособии было уделено подготовке капсул к работе и организации технологического процесса.

Организация процесса фильтрации всегда остается актуальной, так как оптимальный выбор фильтров обеспечивает не только качество препарата и технологичность процесса, но и его себестоимость. Только при корректном согласовании целого ряда технических характеристик используемых фильтров и режимов их эксплуатации возможно достижение более высокой экономичности процессов.

Полученные результаты позволяют сделать несомненный вывод: при производстве стерильных препаратов сериями малого и среднего объема применение стерилизующих капсул экономически более выгодно, чем применение традиционно используемых плоских мембран большого диаметра.

**ЗАО «МЕТА»**  
г.Новосибирск,  
пр. Лаврентьева, 15/2  
Тел. (3832) 30-30-43,  
30-48-52





# Песнь о воде и фильтрах CUNO, помогающих сделать ее чище

■ М.А.Терентьев, к.б.н., CUNO Filtration

**Вода, water, eau, wasser, acqua, aqua, H<sub>2</sub>O** - слово и вещество, одинаково важное

для людей всех национальностей, цветов кожи, вероисповеданий и возрастов. Она важна не только для людей, но и для всего живого, существующего на планете. Именно это вещество с особой тщательностью разыскивают американские марсоходы на красной планете, разыскивают именно потому, что вода - это практически синоним Жизни. Удивительное вещество, образованное двумя элементами волшебным образом, придающими планете Земля ее великую функцию носителя Жизни. Водород - главный, самый важный «конструкционный» элемент Вселенной. Мы с полным правом называем нашу Вселенную водородной. Кислород - самый распространенный элемент в земной коре, связанный в виде окисных соединений. Эта особенность придает уникальность химическому составу Земли среди планет Солнечной системы. Это позволяет называть Землю кислородной планетой. Вода - дитя великого космического союза Вселенной и Земли. Вода - это вещество, концентрирующее в человеческом организме основные два элемента Вселенной и Земли. Чувствуете внутри себя мерцание звезд и зов межгалактических далей? Хорошо! Значит, Вы в порядке. Ведь ВОДА - самое главное вещество, составляющее конституционное большинство (если выразиться парламентскими терминами) массы человеческого тела.

Теперь, когда Вы воспарили духом к великим космическим масштабам и осознали значимость происхождения H<sub>2</sub>O, давайте поговорим о самом интересном для любого человека - о человеке. Точнее, о главном растворителе в его организме - об этой самой ВОДЕ.

Именно как растворитель или компонент, вода используется в производстве практически всех известных фармацевтических препаратов. Основной ингредиент в таких жизненно важных препаратах, как инфузионные растворы, кровезаменители, препараты для инъекций. Водные растворы пероральных препаратов. Вода для растворения, разведения, мойки, промывки, отмывки, ополаскивания, генерации пара во всевозможных процессах - нет числа применениям воды у фармпроизводителей. Фармакопея США (USP), наиболее авторитетная сводка норм регулирующих качество препаратов, с момента своего создания в 1820 году включила воду сразу в виде двух статей. С тех пор много воды утекло и теперь в 24 издании USP вода описывается аж в 8 статьях. Пять посвящены водам в упаковках, а из оставшихся трех мы в этой статье уделим внимание двум, наиболее востребованным на производствах - **Воде Очищенной (ВО)** и **Воде Для Инъекций (ВДИ)**. Близкие, но не идентичные стандарты на фармацевтическую воду существуют и в других странах. Специалисты постоянно обсуждают возможность гармонизировать эти стандарты для выработки единого, международного. В настоящее время различия в национальных фармакопеях могут определять различные технологические решения в проектировании систем водоподготовки. Например, Евро-



пейская фармакопея, в отличие от USP, не признает обратный осмос как технологию для производства ВДИ. Таким образом, национальные вариации фармстатей для ВО и ВДИ существуют, однако разговор в данной статье по поводу патронной фильтрации при их производстве будет касаться всех производственных стандартов, т.к. различные нормы требуют только небольших корректировок в подборе марок фильтров. Итак, используются патроны для решения целого списка проблем на следующих позициях:

✓ Удаление мехпримесей из воды на входе в системы водоподготовки для их защиты от снижения эффективности и забивки.

✓ Удаление микроорганизмов, особенно мелких клеток псевдомонад, которые постоянно обнаруживаются в системах водоподготовки.

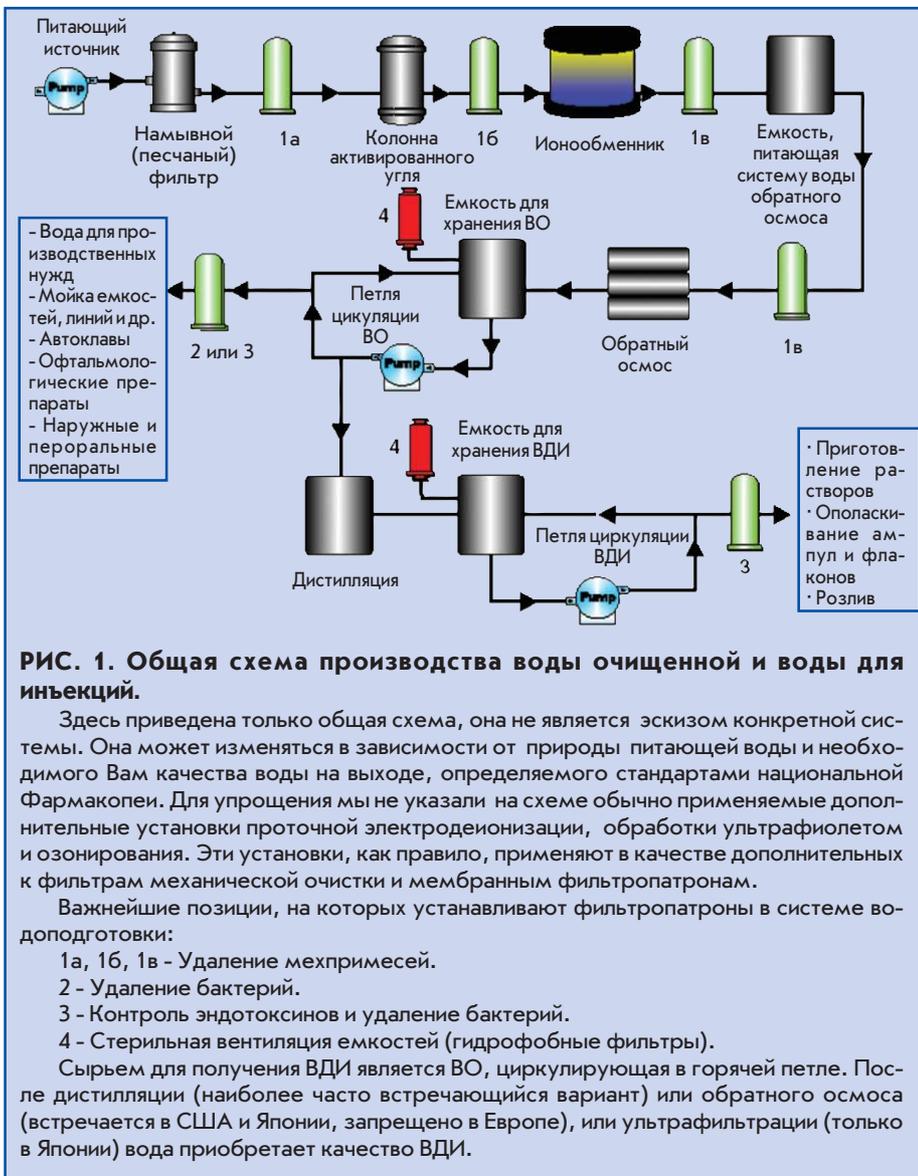
✓ Снижение содержания эндотоксинов (пирогенов) с помощью фильтрации на мембранных фильтрах с модифицированным зарядом.

✓ Защита емкостей для хранения воды от микробиологической контаминации при их опорожнении с помощью гидрофобных фильтров на дыхательных клапанах.

Иногда мембранные фильтры стерилизующей квалификации применяются в США после емкостей для хранения ВО и ВДИ для гарантированного удаления бактерий при подаче к потребителю. Кроме того, мембрана с модифицированным зарядом может работать здесь, как дополнительный фактор контроля пирогенов. Более часто встречаются системы с петлей постоянной, интенсивной горячей циркуляции, где вероятность потенциального бактериального роста сведена к минимуму и фильтры не применяются.

## Проблемы

Главная задача систем водоподготовки большой мощности - это успешно пройти валидацию и постоянно производить воду стабильно высокого качества, удовлетворяющего требованиям фармстатей. Потеря этого качества может нанести непоправимый удар по авторитету



**РИС. 1. Общая схема производства воды очищенной и воды для инъекций.**

Здесь приведена только общая схема, она не является эскизом конкретной системы. Она может изменяться в зависимости от природы питающей воды и необходимого Вам качества воды на выходе, определяемого стандартами национальной Фармакопеи. Для упрощения мы не указали на схеме обычно применяемые дополнительные установки проточной электродеионизации, обработки ультрафиолетом и озонирования. Эти установки, как правило, применяют в качестве дополнительных к фильтрам механической очистки и мембранным фильтропатронам.

Важнейшие позиции, на которых устанавливают фильтропатроны в системе водоподготовки:

- 1а, 1б, 1в - Удаление мехпримесей.
- 2 - Удаление бактерий.
- 3 - Контроль эндотоксинов и удаление бактерий.
- 4 - Стерильная вентиляция емкостей (гидрофобные фильтры).

Сырьем для получения ВДИ является ВО, циркулирующая в горячей петле. После дистилляции (наиболее часто встречающийся вариант) или обратного осмоса (встречается в США и Японии, запрещено в Европе), или ультрафильтрации (только в Японии) вода приобретает качество ВДИ.

производителя и потере позиций на рынке. Чтобы такого не случилось, нам нужно держать постоянную и надежную оборону против целых пяти групп опасных и в разной степени коварных врагов. Прошу не любить и не жаловать!

- ✓ механические частицы
- ✓ ионы
- ✓ коллоиды
- ✓ микроорганизмы
- ✓ бактериальные эндотоксины

Механические примеси могут состоять из ила, окалины и ржавчины, органических остатков и других нерастворимых взвешенных частиц. Их состав обычно определяется качеством воды на входе в систему, но он может пополняться и за счет «внутренних резервов», таких, как намывные фильтры, угольные и/или ионообменные колонны. При существенном количестве мехпримеси загрязняют трубопроводы и оборудование, снижают его эффективность, забива-

ют мембраны обратного осмоса. Это может привести к увеличению времени отмывки мембран и даже преждевременному выходу из строя модулей. Основные поставщики обратноосмотического оборудования рекомендуют оценивать коллоидный индекс в питающей воде, чтобы обеспечить соответствующую механическую защиту мембран обратного осмоса. Обычно рекомендуется снижать этот индекс до уровня менее 5.

Ионные компоненты, растворимые вещества, диссоциирующие на анионы и катионы, удаляются, в основном, на установках для умягчения, мембранах обратного осмоса и/или ионообменных колоннах. Уровень концентрации ионов в воде определяет ее чистоту по фармакопейным стандартам для воды.

Основная часть коллоидов занимает промежуточное место по размерам между мехпримесями и ионами. Они создают специальные

проблемы для систем водоподготовки и ставят перед проектировщиками особые задачи. Это определяется многообразной природой коллоидов: биокolloиды, коллоидные формы соединений кремния, железа, алюминия, почти все их частицы несут отрицательный заряд. Коллоиды страшны тем, что могут преждевременно забивать мембраны обратного осмоса, значительно увеличивая расходы на их регенерацию или образовывать отложения в дистилляторах. Эти отложения могут приводить к выбросам жидкости из дистиллятора и потенциально загрязнять воду пирогенами.

Вода, которая подается в систему водоподготовки, содержит множество микроорганизмов (жизнеспособные бактерии, мертвые бактериальные клетки, микрофрагменты различных обростаний трубопроводов, клетки водорослей, цисты, вирусы). Количество и разнообразие микрофлоры зависят от источника воды и содержания в ней питательных компонентов. Несмотря на дезинфекцию обычными препаратами, (хлор, хлорамин) бактериальные клетки имеют исключительно высокий приспособительный потенциал, и отдельные клетки могут не только выживать, но и процветать в крайне бедной среде существования, образуя микрониши и продолжая быть источником загрязнения системы.

Бактериальные эндотоксины (компоненты разрушенных клеточных стенок грам-негативных бактерий) в норме присутствуют в воде и их необходимо удалить. Эндотоксины, они же пирогены, способны гиперактивировать защитные реакции организма, если попадают в кровоток, повышая температуру тела, что может привести даже к смерти пациента.

**Чем же изделия фирмы CUNO могут помочь снять указанные выше проблемы с повестки дня?**

Мы имеем хороший опыт применения наших фильтров, с помощью которых технолог может надежно обороняться от осаждающих системы водоподготовки перечисленных врагов-проблем. Наши фильтры для применения в этих системах можно разделить на две группы: фильтры глубинные для удаления мехпримесей и мембранные фильтры. Мембранные, в свою очередь, можно разделить на три категории: мембраны без модифицированного заряда, мембраны с модифицированным зарядом и гидрофобные мембраны для стерильной вентиляции емкостей.

**Фильтры для удаления частиц**

Их специальность и работа - удалять из питающей воды частицы ила, ржавчину, органические частицы и т.д. Крупные коллоидные частицы тоже можно остановить таким фильтром. Для малых и средних по масштабу систем такие фильтропатроны могут полностью защитить оборудование на входе. Для крупномасштабных производств устанавливают намывные или песчаные фильтры. Патронные фильтры в таких случаях работают как трап-фильтры, они защищают линии и оборудование после этих высокопроизводительных фильтроустановок от выноса частиц из них, что практически всегда имеет место. То же самое касается и угольной колонны, и ионообменных колонн, после которых, как правило, тонкая фракция угля или обломки гранул смол улавливаются на подобных трап-фильтрах. Кроме того, часто разработчики предусматривают специальные механические предфильтры для защиты мембран обратноосмотических установок. В некоторых случаях такие фильтры ставят и перед стерилизующими патронными фильтрами.

Фильтр нашего производства **Полинет ФармБио (PolyNet® PB)** был разработан именно для применения в системах, о которых мы с Вами беседуем. Этот полностью полипропиленовый глубинный патрон обладает уникальной структурой. Его фильтрующие слои имеют распределительные каналы и прослоены распределяющей сеткой (РИС.2), что при забивке наружных фильтрующих слоев поток подается ко все более глуболежащим фильтрационным слоям и равномерно распределяется в каждом (РИС. 2).

Три зоны, отличающиеся по организации потока, позволяют эффективно использовать весь внутренний объем патрона для равномерного распределения загрязнений (РИС.3).

Это в разы увеличивает «грязеемкость» патрона Полинет, если сравнивать его характеристики со свойствами традиционных намотанных или других глубинных патронов, имеющих гомогенный фильтрующий слой.

Особенно важным параметром патрона, стоящего на страже механической чистоты потока, является эффективность работы в течение срока его службы. Фильтры с деформируемым фильтрующим слоем снижают качество фильтрации с ростом перепада давления. Пульсация потока и гидроудары в таких условиях способны «выбивать» из мягкого фильтра загрязнения, осевшие на фильтре ранее. Качество фильтрации резко падает (РИС.4).

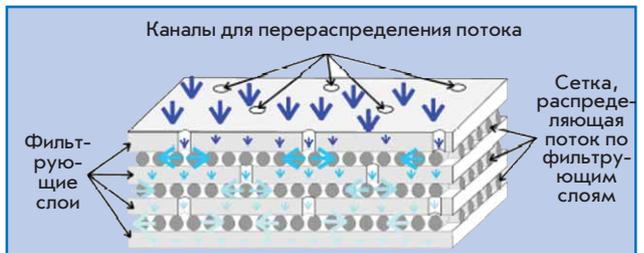
Фильтры Полинет не страдают этим пороком. Они работают на постоянно высоком уровне качества удаления частиц, и ни перепад давления, ни импульсы потока не могут отобрать у фильтра его добычу. А отлавливает он эту добычу очень тщательно, и эффективность его работы составляет не менее 99,9%. Другими словами - например, фильтр с уровнем фильтрации 10 микрон ловит **не менее 999** частиц из 1000 штук 10-микронных частиц, имеющихся в потоке на входе в фильтр. Фильтры с такой или более высокой эффективностью работы называют абсолютными. Не обеспечивающие такой эффективности - номинальными. **Проверьте, пожалуйста, достаточно ли эффективны фильтры, установленные у Вас в системе. Может быть, они стоят лишь для галочки и выполняют только декоративную функцию!**

Мы рекомендуем ставить патроны Полинет на точки и с уровнем фильтрации, указанные в таблице 1.

Для работы в данных или других фильтрационных системах Вы можете выбирать абсолютную фильтрацию на фильтрах Полинет в следующем спектре уровней (микроны):

0,5	5	20	50
1	7	30	60
2	10	40	70
3			

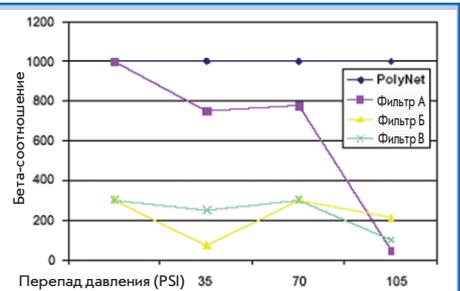
**С мехпримесями покончено!**



**РИС. 2** Схема распределения потока показана на разрезе фрагмента фильтрующего слоя фильтра Полинет.



**РИС. 3** На разрезе фильтра Полинет показана зональность фильтрующих слоев в патроне.



**РИС. 4.** Сравнительное Бета-отношение\* 20-микронных фильтров

Фильтр А - полипропиленовый фильтр с градиентом пористости с сердечником.

Фильтр Б - полипропиленовый из сплавленного волокна без сердечника  
Фильтр В - хлопковый намотанный фильтр (с номинальным уровнем фильтрации 10 микрон)

\* - отношение числа 20-микронных частиц на входе в фильтр к их числу на выходе из него

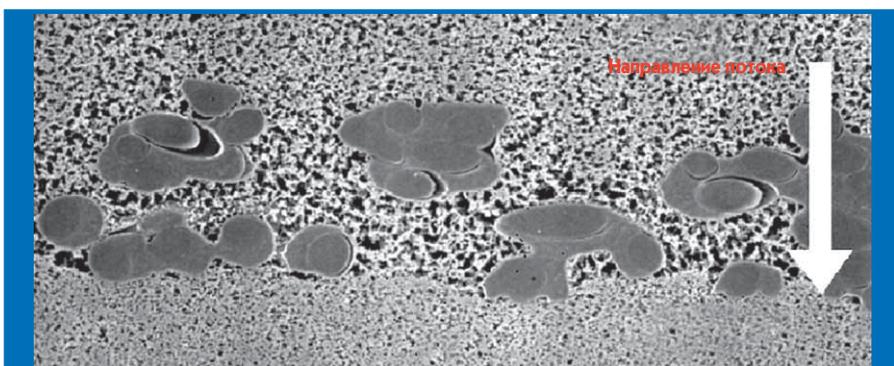
Таблица 1.

**РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОЗИЦИИ ФИЛЬТРОВ ПОЛИНЕТ**

Позиция на схеме (см. РИС. 1)	Основная задача фильтра	Рекомендуемые фильтры
1 а	Удаление частиц мелкого песка, ила, фрагментов обрастаний водопроводов, ржавчины	Полинет 40 микрон
1б	Удаление частиц легких взвесей, угольной пыли	Полинет 20 микрон
1в	Удаление тонких взвесей, защита мембран обратного осмоса	Полинет 20 микрон или 10 микрон

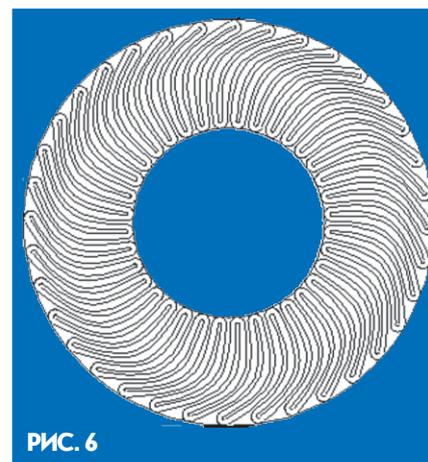
**Мембранные фильтры для снижения микробиологической обсемененности воды**

Теперь возьмемся за микробиологию. Фирма CUNO имеет для этого хороший и экономичный инструмент, каким является фильтр с нейлоновой мембраной **Лайфашур ФармБио (LifeASSURE® PB)**. Он выпускается в двух вариантах по уровню фильтрации: 0,45 микрона (обеспечивает снижение содержания мельчайших клеток *B. diminuta* в фильтрате как минимум в 1000 раз) и 0,20 микрона (этот снижает плотность клеток *B. diminuta* в 10 000 000 раз). В сочетании с бактерицидными УФ лампами, обратным осмосом и дистилляцией этот уровень фильтрации будет обеспечивать высокий уровень уверенности в отсутствии бактериальной микрофлоры на выходе из фильтра. Эти фильтры уникальны по сочетанию новых технологических принципов, использованных при их производстве. Прежде всего, здесь применена нейлоновая мембрана нового типа. Один слой этой мембраны содержит по две зоны пористости для каждого фильтра 0,80 - 0,45 микрона и 0,45 - 0,20 микрона, соответственно. Таким образом, в обоих фильтрах сочетаются и предфильтрационный слой, и финальный, определяющий уровень фильтрации. Выглядит срез такой мембраны под микроскопом, как показано на РИС. 5.



**РИС. 5. Зональная структура мембраны Лайфашур под микроскопом.**  
Округлые образования - срезы волокон армирующей полимерной сетки.

Особого внимания заслуживает способ гофрирования этой замечательной мембраны (РИС. 6). Его применение позволяет упаковать в стандартном 10-дюймовом патроне один квадратный метр фильтрующей поверхности, что значительно увеличивает ресурс и/или производительность фильтрации.



**РИС. 6**

**Таблица 2.**

<b>РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОЗИЦИИ ФИЛЬТРОВ ЛАЙФАШУР</b>		
Позиция на схеме (см. РИС. 1)	Основная задача фильтра	Рекомендуемые фильтры
2 (или 1в)	Удаление бактерий	Лайфашур 0,20 микрон

**Так, и с бактериями, в основном, разобрались...**

**Мембранные фильтры для полного и гарантированного удаления бактерий из воды, а также контроля пирогенов**

Для самого высокого уровня гарантированной стерильности мы предлагаем работать на фильтрах Стерашур (*SterASSURE®*) нашего производства, о которых мы рассказали в журнале «Медбизнес» № 8 (109) 2003.

Этот фильтр изготавливается на основе той же нейлоновой мембраны нового поколения, срез которой показан на РИС. 5.

Мембрана 0,45-0,20 микрона в патроне Стерашур удвоена, и поэтому надежность и эффективность фильтра с двойной мембраной и соответствующее международным нормам валидационное обеспечение позволяют присвоить ему высокое звание «Стерилизующий», что, как Вы понимаете, отражено и в названии его торговой марки. Площадь фильтрации 0,86 м<sup>2</sup>, оригинальный способ гофрирования, высокая устойчивость к многократным циклам термической стерилизации и регенерирующим обработкам щелочными растворами делает этот стерилизующий фильтр одним из немногих лидеров на современном рынке аналогичных изделий.

Если у Вас нет опасений на предмет возможной атаки пирогенов, на этом фильтрационные установки на потоках воды можно считать упакованными. Если же Вас просто гложет сомнение, или, тем более, если у этого сомнения имеются основания (где-то что-то не доделано, или доделано не совсем по нормам, или совсем не по нормам), советуем установить стерилизующий фильтр с модифицированным зарядом мембраны (зета-потенциалом).

Среди наших изделий имеется и такой фильтропатрон под названием **Зетапор 020SP (Zetapor® 020SP)**. Это классический стерилизующий фильтр на основе двуслойной нейлоновой мембраны. Для того, чтобы оценить его мощь в борьбе с пирогенами, ознакомьтесь с таблицей 4.

Среди наших изделий имеется и такой фильтропатрон под названием **Зетапор 020SP (Zetapor® 020SP)**. Это классический стерилизующий фильтр на основе двуслойной нейлоновой мембраны. Для того, чтобы оценить его мощь в борьбе с пирогенами, ознакомьтесь с таблицей 4.

**Таблица 3.**

<b>Рекомендуемые позиции фильтров Стерашур</b>		
Позиция на схеме (см. РИС. 1)	Основная задача фильтра	Рекомендуемые фильтры
2 (или 3)	Полное удаление бактерий	Стерашур 0,20 микрон

**С бактериями разобрались полностью и окончательно!**

Таблица 4

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ УДАЛЕНИЯ ПИРОГЕНОВ - ЭНДОТОКСИНОВ**

Образцы фильтров	Фильтруемый продукт	Концентрация эндотоксинов на входе (Единиц./мл)	Общая нагрузка эндотоксинов (Единиц)	Процент удаленных эндотоксинов
Zetapor 020SP 0,20 мкм	Стерильная ВДИ	600	1,2x10 <sup>6</sup>	99,98 - 100%
Zetapor 020SP 0,20 мкм	Фос. буфер 0,1М pH 7,0	600	1,2x10 <sup>6</sup>	83,46- 98,73%
LifeASSURE 0,20 мкм	Стерильная ВДИ	600	1,2x10 <sup>6</sup>	26,67%
LifeASSURE 0,20 мкм	Фос. буфер 0,1М pH 7,0	500	1,0 x10 <sup>6</sup>	2,87%
Durapore® 0,22 мкм	Стерильная ВДИ	600	1,2x10 <sup>6</sup>	0,00%
Durapore®* 0,22 мкм	Фос. буфер 0,1М pH 7,0	600	1,2x10 <sup>6</sup>	0,00%

\* Торговая марка фирмы Миллипор (мембрана PVDF).

Данные этой таблицы лучше всяких слов иллюстрируют сорбционную активность нейлоновой мембраны с зета-потенциалом в отношении пирогенов -эндотоксинов. Обратите внимание, что максимальную эффективность сорбции фильтр проявляет при слабокислом pH ВДИ. Сорбция несколько снижается при повышении ионной силы раствора. Нейлоновый фильтр Лайфашур, не несущий модифицированного заряда, в несколько раз менее активен. Фильтр из мембраны PVDF (поливинилиден-фторид) вообще не имеет такой активности.

Применение фильтропатрона Зетапор 020SP обеспечит практически полное электрокинетическое связывание эндотоксинов -продуктов деполимеризации липополисахаридной клеточной стенки грам-негативных бактерий. Конечно, это не только уместное, но и очень желательное дополнительное свойство для финального фильтра, который гарантирует стерильность. Кстати, рекомендации USP по принятию мер для удаления пирогенов не только из ВДИ, но и из ВО делают фильтр Зетапор 020SP интересным и для систем очистки обеих фармакопейных вод.

**И бактерий победили, и с эндотоксинами покончили!**

**Фильтры для стерильной вентиляции емкостей**

Все наши с Вами усилия пропали бы напрасно, если мы посмели бы забыть о защите вентиляционных клапанов передаточных емкостей и емкостей для хранения воды от залеток из атмосферы. Здесь самые практичные - это тефлоновые (PTFE) мембранные фильтры. Они применяются и на установках, оборудованных обычными дыхательными клапанами, и при хранении воды под азотом. Эти фильтры требуют специального внимания при расчете их производительности, т.к. ошибки в расчетах могут привести к деформации емкостей при их сливе или быстром охлаждении после мойки из-за образования вакуума. **Фильтр Микрофлюор II (Microfluor® II)** разрабо-

тан и применяется специально для таких установок. Он обладает лучшими на сегодняшний день эксплуатационными характеристиками. Максимальная площадь мембраны (PTFE) 1,02 м<sup>2</sup> для патрона 250 мм. Валидация по международным стандартам на полное удаление бактерий и вирусов в аэрозольной форме. Фильтр устойчив к более, чем 200-кратной стерилизации текущим паром на линии. Впрочем, о нем мы тоже уже писали в прошлом номере, посмотрите его, пожалуйста, для более детального знакомства с фильтром.

**Ну, а теперь уж за патронную фильтрацию можете быть спокойны! Если у Вас еще и обратный осмос в порядке, и дистиллятор - как часы, ждите наград от начальства! Нет, лучше не ждите... Начальство, оно такое...**

Таблица 5.

**Рекомендуемые позиции фильтров Зетапор 020SP**

Позиция на схеме (см. РИС. 1)	Основная задача фильтра	Рекомендуемые фильтры
2 (или 3)	Полное удаление бактерий и контроль эндотоксинов	Стерашур Зетапор 020SP 0,20 микрона

Таблица 6.

**Рекомендуемые позиции фильтров Микрофлюор II**

Позиция на схеме (см. РИС. 1)	Основная задача фильтра	Рекомендуемые фильтры
4	Полностью стерильная вентиляция емкостей на гидрофобной мембране	Микрофлюор II 0,20 микрона



**CUNO Filtration S.A.S.**

Россия

125212, Москва,

ул Адмирала Макарова,

дом 8, строение 1.

Тел. (095) 101-34-84

(многоканальный),

737-82-18.

Факс (095) 737 82 18

E-mail: cunomos@dol.ru



# Хранение и распределение воды для фармацевтических целей

■ А.Е.Приходько, А.А.Пантелеев, ЗАО «НПК Медиана-Фильтр»

Системы хранения и распределения воды для фармацевтических целей относятся к наиболее ответственному и сложному, так называемому «критическому» этапам всего технологического процесса производства и/или изготовления лекарственных средств. Они играют важнейшую роль в обеспечении качества воды очищенной и воды для инъекций, поскольку именно от правильного проектирования систем хранения и распределения во многом зависит качество воды, поступающей конечному потребителю в точки отбора.

Отечественной нормативной документацией, регламентирующей требования к воде для фармацевтических целей ангро (water in bulk), являются ФС 42-2619-97 «Вода очищенная» и ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций».

Согласно ФС 42-2619-97 «Вода очищенная» хранение воды очищенной (ВО) должно осуществляться в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Согласно ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций» хранение воды для инъекций (ВДИ) должно осуществляться при температуре от 5°C до 10°C или от 80°C до 95°C в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих воду от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, но не более 24 часов.

В большинстве стран мира для оценки качества воды для фармацевтических целей наряду с национальными фармакопеями руководствуются Европейской (EP), Американской (USP), Британской (BP) и Японской (JP) фармакопеями, в которых наиболее полно представлены требования к качеству воды для фармацевтических целей и условиям хранения и распределения (табл. 1).

Поскольку требования к хранению и распределению воды для фармацевтических целей сход-

ны во всех фармакопеях, то при проектировании данных систем руководствуются рядом определяющих факторов:

1. Условия хранения и распределения
2. Используемое оборудование
3. Используемые материалы

### Условия хранения и распределения

Основной задачей при проектировании системы хранения и распределения воды для фарма-

Таблица 1

## Требования к хранению и распределению воды для фармацевтических целей

Тип воды	EP IV изд. 2002 г.	BP 2002 г. 2001 г.	JP XIV изд. 2003 г.	USP XXVI изд.
1	2	3	4	5
Вода очищенная	Хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и попадание других видов загрязнений	Хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и попадание других видов загрязнений	Используют свежеприготовленной или хранят в подходящих плотно закрытых емкостях в условиях, предотвращающих микробиологический рост	В системах получения, хранения и распределения холодной ВО возможно образование биопленок из микроорганизмов, которые могут стать источником микробиологического загрязнения и бактериальных эндотоксинов, поэтому необходимо обеспечить периодическую санитарную обработку и микробиологический контроль
Вода для инъекций	Хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и попадание других видов загрязнений.	Хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и попадание других видов загрязнений	Используется незамедлительно или хранится в течение ночи в подходящих емкостях в условиях, исключающих возможность микробиологической контаминации и роста	Хранится и распределяется в условиях, предотвращающих микробиологический рост и образование бактериальных эндотоксинов

цветических целей является обеспечение постоянного движения воды в трубопроводе, отсутствие застойных зон, которые способствуют росту микроорганизмов и образованию биопленок на поверхностях. Современные системы хранения и распределения подразумевают под собой рециркуляционную систему. Критическими параметрами, определяющими условия хранения и распределения являются:

- температура;
- движение воды и ее скорость;
- давление;

Распределение и хранение воды для фармацевтических целей согласно правилам GMP должно осуществляться при *температурах*, препятствующих росту микроорганизмов - выше 80°C или ниже 15°C.

Системы, использующие холодную воду, должны быть оборудованы установками ультрафиолетового обеззараживания или озонирования для контроля уровня микроорганизмов.

Системы, использующие горячую воду, являются «полусанитаризуемыми», поскольку вода хранится и распределяется при высоких температурах. Постоянная температура воды в системе рециркуляции обеспечивается и поддерживается за счет использования теплообменников, установленных как в системе хранения, так и в системе трубопроводов.

*Движение* воды в трубопроводе должно быть непрерывным и турбулентным со скоростью от 1,5 до 3 м/с в любой точке системы распределения. В гидродинамике степень турбулентности в потоке жидкости характеризуется числом Рейнольдса (Re). Если величина  $Re < 2500$ , то поток всегда ламинарен. По мере роста числа Re в диапазоне значений  $2500 < Re < 50000$  степень турбулентности потока постепенно возрастает, а при  $Re > 50000$  поток всегда турбулентен.

Число Рейнольдса может быть определено из следующего выражения:

$$Re = (v d / 1000) / \nu,$$

где:  $\nu$  - средняя скорость воды в петле, (м/с),

$d$  - внутренний диаметр трубы (мм),

$\nu$  - коэффициент кинематической вязкости (м<sup>2</sup>/с), которая зависит от температуры.  $\nu = 0,00001006$  при температуре воды 20 °С.

При правильном проектировании системы распределения критическим является правильный выбор оборудования для достижения необходимого давления воды в сети и в точках разбора. При этом необходимо учитывать потери давления при трении воды о стенки трубопровода, потери в местах соединений, поворотов, подъемов распределительной петли, а также среднесуточное, среднечасовое и пиковое потребление воды. При увеличении пиковых расходов воды необходимо организовать семафорную систему разбора.

### Используемое оборудование

1. Емкость для хранения воды для фармацевтических целей.

Хранение воды для фармацевтических целей должно осуществляться в герметично закрытых



емкостях цилиндрической или эллипсоидной формы с исключительно гладкой поверхностью (менее 0,8 мкм), обеспечивающей отсутствие застойных зон.

Емкость для хранения должна быть оптимально подобрана с таким расчетом, чтобы обеспечить оборот воды по системе рециркуляции от 1 до 5 раз в час.

Обязательным условием при проектировании емкости для хранения воды очищенной и воды для инъекций является использование воздушного фильтра с абсолютным размером пор 0,2 мкм, необходимого для «дыхания» емкости во время процессов ее наполнения и опорожнения, а также для предотвращения попадания инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Емкость для хранения воды для фармацевтических целей должна быть спроектирована с учетом возможности ее работы при полном вакууме с верхним пределом давления 3 атм.

Вода из емкости при необходимости должна полностью сливаться. Во избежание застойных зон емкость должна устанавливаться вертикально, и высота должна составлять 2 диаметра. Для омывания внутренних стенок накопительной емкости должно быть предусмотрено использование душирующих устройств, препятствующих возможной микробиологической контаминации.

Для контроля наполнения и опорожнения воды из накопительной емкости в конструкции системы хранения предусматривается использование датчиков уровня бесконтактного типа.



### 2. Циркуляционный насос

Центробежные циркуляционные насосы, используемые в системе рециркуляции воды для фармацевтических целей, должны быть выполнены в санитарном исполнении с использованием

ем эластичных материалов, включая все прокладки и эластомеры. Вода из насоса должна полностью сливаться.

Для обеспечения максимального коэффициента полезного действия (КПД), значительного увеличения срока эксплуатации насосного оборудования, предотвращения гидравлических ударов в системе трубопроводов и поддержания постоянного давления в сети необходимым условием является использование насосов с частотным регулированием.

При возникновении неполадок в работе насосного оборудования должно быть предусмотрено наличие второго резервного насоса «сухого» хранения.

**3. Ультрафиолетовое оборудование**

Установки ультрафиолетового излучения применяются в системах хранения и распределения воды в холодном состоянии. Для поддержания микробиологической чистоты используются УФ лампы с длиной волны 254 нм. Снижение общего органического углерода в воде обеспечивается за счет использования УФ ламп с длиной волны 185 нм. Обязательным условием эксплуатации ультрафиолетового оборудования является обеспечение необходимой скорости воды внутри контура.

**4. Установки для озонирования воды**

Озон является в два раза более сильным окислителем, чем свободный хлор. Преимуществом данного метода, помимо высокой окислительной способности, является то, что не происходит контаминации воды ионами. Поэтому данную технологию возможно использовать для поддержания микробиологического качества воды, особенно в системе распределения. Так как озон имеет короткое время полураспада в воде, он должен подаваться в систему постоянно.

Основным требованием к системам, использующим озон для поддержания микробиологической чистоты воды, является обязательное его удаление до получения конечного продукта. Поэтому необходимым является использование УФ-установок, которые переводят озон в кислород.

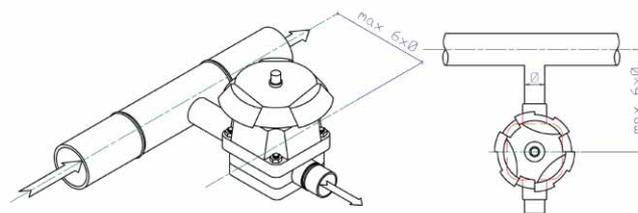
**5. Теплообменники**

В системах хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций в горячем состоянии обязательным условием является использование теплообменников. Они должны быть выполнены в санитарном исполнении, обеспечивающим отсутствие контакта между высокочистой водой и охлаждающим или нагревающим продуктом. Это достигается при использовании трубчатых теплообменников («tube-in-tube» и «shell and tube»).

Особое внимание при использовании данного типа оборудования должно уделяться правильному выбору уплотнительных соединений с учетом температурных требований и максимально допустимого давления.

**6. Система трубопроводов**

Система распределения воды должна обеспечивать однонаправленное движение потока и возможность полного удаления воды из трубопровода. При этом ни одна часть трубопровода не должна находиться в горизонтальном положении, а точки отбора воды должны быть оборудованы мембранными вентилями санитарного исполнения и спроектированы с учетом правила шестикратного диаметра. Для исключения возможности микробиологической контаминации не допускается использование резьбовых соединений и шаровых вентилях.



В системах распределения воды в горячем состоянии должна быть предусмотрена возможность обработки трубопроводов паром.

**7. Контрольно-измерительные приборы**

Для контроля за работой систем хранения и распределения воды для фармацевтических целей должны быть предусмотрены приборы для измерения давления (манометры), потока (ротаметры, измерители потока), температуры (термометры), удельной электропроводности (кондуктометры), общего органического углерода и др., непосредственно встроенные в систему трубопроводов («in-line»).



**Кондуктомеры**



Индикаторы потока

Обязательным условием использования контрольно-измерительных приборов является их периодическая проверка и поверка.

**Используемые материалы**

Основное требование, предъявляемое к материалам, используемым для хранения и распределения воды для фармацевтических целей – не изменить свойств воды, поступающей потребителям в точки отбора.

В настоящее время одной из основных проблем является правильный выбор материалов для систем хранения и распределения воды. Материал конструкций не должен ухудшать качества воды и соответствовать требованиям и условиям фармацевтического производства.

Основными используемыми материалами являются:

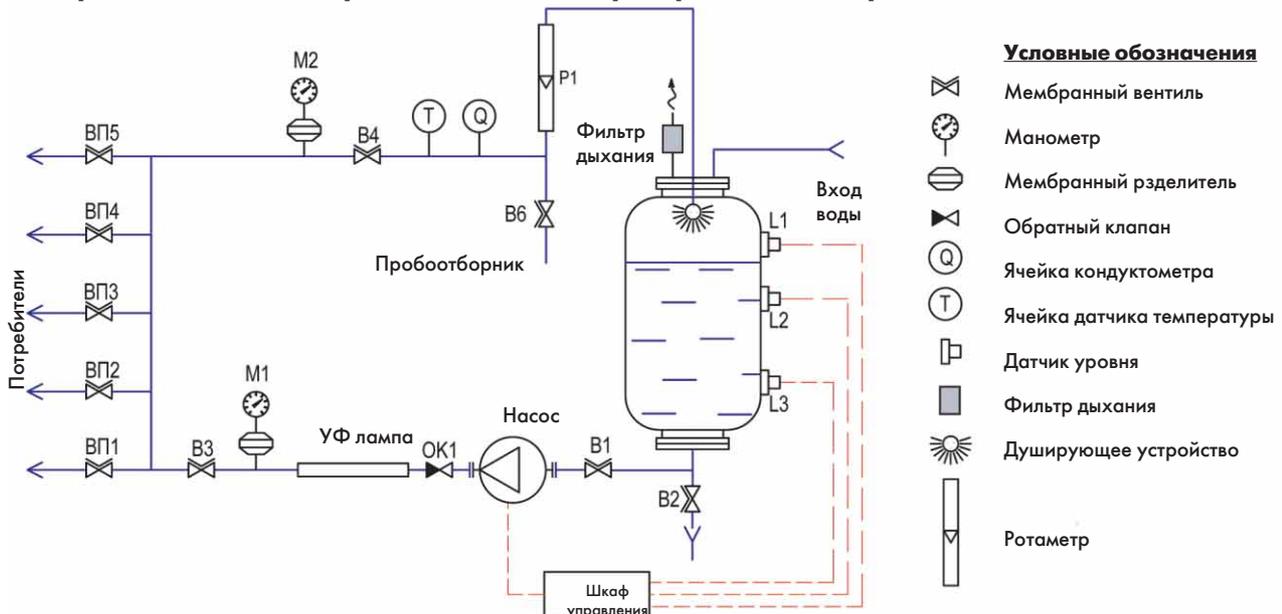
- полимерные материалы высокой степени чистоты, подобные PP и PVDF (от англ. Polypropylene - полипропилен, Polyvinylidene fluoride – поливинилиденфторид) и др., наиболее часто применяемые при проектировании холодных контуров хранения и распределения воды очищенной;
- нержавеющая сталь № 1.4404 ASTM тип 316 L (марка по ГОСТу - 03X17H14M3). Нержавеющая сталь используется в большинстве случаев для систем хранения и распределения воды для инъекций, чтобы обеспечить паровую стерилизацию трубопровода и постоянную циркуляцию при температуре более 80°C.

Общими требованиями к материалам конструкций являются:

- исключительно гладкая внутренняя поверхность с шероховатостью не более 0,8 мкм (оптимально – 0,4-0,6 мкм);
- использование соединений санитарного типа (три-клемп «tri-clamp», фланец «flange») или использование бесшовной орбитальной сварки (для нержавеющей стали), сварки встык (для полимерных материалов, подобных PP);
- использование материалов (оборудования, трубопроводов, уплотнительных соединений, мембран вентилялей), с учетом условий эксплуатации системы (температура, давление и др.).

Выбор материалов, используемых в системах хранения и распределения воды для фармацевтических целей, должен быть непосредственно связан с условиями эксплуатации и производственными характеристиками технологического процесса.

**Принципиальная гидравлическая схема распределения и хранения «Воды очищенной»**



**Условные обозначения**

- Мембранный вентиль
- Манометр
- Мембранный разделитель
- Обратный клапан
- Ячейка кондуктометра
- Ячейка датчика температуры
- Датчик уровня
- Фильтр дыхания
- Душирующее устройство
- Ротаметр

Научно-производственная компания

**МЕДИАНА-ФИЛЬТР**



111116, г. Москва, Энергетический проезд, д. 6  
 Научно-производственная компания МЕДИАНА-ФИЛЬТР  
 Тел.: (095) 234-16-60 (многоканальный) 362-74-75, 362-78-25 Факс: (095) 234-19-77  
 www.mediana-filter.ru E-mail: info@mediana-filter.ru



## Фильтрация технологических жидкостей в биофармацевтических процессах.

### (Как фильтровать питательные среды для выращивания культур клеток и бактериальных культур)

■ М.А.Терентьев, кандидат биологических наук, CUNO Filtration

Ростовые среды и технологические буферы - два самых распространенных компонента в биотехнологических производствах. Сказать, что они требуют фильтрации, чтобы предотвратить попадание бактерий, вирусов, эндотоксинов, механических примесей, которые, каждый своим путем, могут снизить результативность технологии, сократить и даже свести на нет выход продукта - значит, повторить элементарную истину. Однако, от претензий «знающих» нас защищает бессмертный лозунг «Повторенье-мать ученья», а также сознание того, что кое-где, порой, у нас и не у нас элементарные вещи остаются все еще предметом стремления и «достижениями передового опыта». Сама идея, что фильтровать-то нужно, вроде бы, владеет технологическим народом, но в ясном знании каждого технолога, как фильтровать и чем, и с какой целью, что-то я не очень уверен. Здесь мы попытаемся привести готовые варианты организации фильтрации, чтобы избежать попадания в производственные линии «залеток» так жестоко, порой, разочаровывающих производителей.



Ростовые среды подаются в ферментер разово после приготовления партии или постоянно добавляются в ферментер при проточных технологиях. В зависимости от применяемой технологии, в ферментер может подаваться несколько разных питательных сред или добавок. Если среды готовятся в цехах или отделениях по их производству - «средоварках» на предприятии, ведущем ферментацию, их компоненты добавляются в миксерную емкость и обычно фильтруют при подаче в ферментер. При перекачке из миксерной емкости в ферментер необходимо предусмотреть стерильную фильтрацию воздуха при вентиляции миксерной емкости, чтобы предотвратить засасывание микрофлоры из атмосферы при опорожнении емкости. Положение и типы фильтров, рекомендуемых для применения в подобных процессах, приведены на рис 1.

Примерно по тому же принципу идет приготовление буферов из воды, неорганических добавок и собственно буферных компонентов. Буферы фильтруют перед подачей на хроматографические колонки, на диафильтрацию, в реакторы и так далее, вентиляция миксерной емкости через стерилизующий воздушный фильтр исключает микробиологическое загрязнение, как и при перекачке питательных сред.

#### Проблемы

Ненадежная стерилизующая фильтрация, попадание в ферментер бактерий и вирусов - когда в ферментере растет что-то еще вместе с культурой, или что-то вместо культурного штамма. Работа с питательными средами, содержащими как компонент, сыворотки крови животных, сопряжена со специфической опасностью загрязнения вирусами. Несмотря

на серьезные меры, предпринимаемые некоторыми, а скорее, немногими поставщиками сывороток, всегда есть риск получить контаминированную вирусами партию. Этот риск «питается» и недостаточностью чувствительности диагностических наборов, и ограниченной эффективностью методов удаления вирусов. Результат - опасные вирусным заражением препараты или полупродукты.

Основные стандартные загрязнители буферных растворов - бактерии и мехпримеси. Микробиологические загрязнения могут не только осложнять проведение этапов очистки целевого продукта, но и быть источником загрязнения эндотоксинами. Эндотоксины обладают выраженным пирогенным эффектом. При введении в организм пирогенных препаратов наблюдается резкое повышение температуры тела пациента. Часто, особенно для тяжелобольных - это связано с угрозой жизни. Эндотоксины - продукты распада клеточной стенки грам-негативных бактерий липополисахаридной природы. Всякая возможность размножения микроорганизмов, попавших в технологическую линию вместе с буфером - это резкое увеличение пирогенной угрозы. Проблемы с мехпримесями - дело ясное - забивка и выведение из строя колонок, мембран и т. д.

#### Что мы предлагаем

А предлагаем мы фильтры ЛайфАШУР (LifeASSURE™) - эффективный инструмент для удаления бактерий и мехпримесей из питатель-

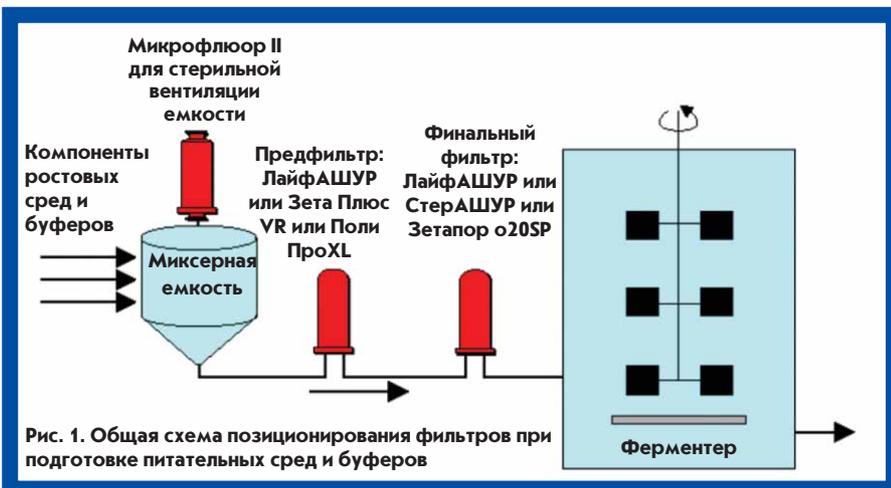


Рис. 1. Общая схема позиционирования фильтров при подготовке питательных сред и буферов

ных сред и буферов. Точная оценка эффективности этих фильтров показывает, что фильтр ЛайфАШУР 0,20 мкм снижает обсемененность фильтруемых сред мельчайшими бактериальными клетками *Brevundimonas diminuta* (0,3 x 0,8 мкм) более чем в 10 000 000 раз. ЛСП (Логарифм Снижения Плотности) клеток после фильтра составляет 7,3. Фильтр той же марки, но с порами 0,45 мкм снижает обсемененность более чем в 1000 раз. ЛСП составляет 3,5. Обладая такой эффективностью, фильтры ЛайфАШУР обеспечивают высокий уровень уверенности в полном удалении бактерий из растворов с небольшой обсемененностью (до 1 КФЕ на 1 мл).

Этот фильтр, кроме высокой эффективности, обладает прекрасной «грязеемкостью» и обеспечивает превосходный ресурс даже на трудных для фильтрации питательных средах. Достигается это за счет применения особой запатентованной технологии Flex-N™ формирования структуры нейлоновой мембраны (Nylon6,6), имеющей послойную зональность с разной пористостью. Эта структура сочетает зону для предфильтрации на пути потока и зону тонкой фильтрации. Специальная система гофрирования мембраны позволяет уложить в стандартном 10-дюймовом патроне 1,0 квадратный метр такой вот мембраны, имеющей градиентно-пористую структуру. Распределение частиц загрязнений по слоям на большой площади и определяет высокий ресурс фильтра.

Для некоторых технологий важно, чтобы фильтр был совместим с буферами, имеющими щелочные значения pH или даже с растворами щелочи, которые используются как моющие и промывные жидкости на линии фильтрации (например на предфильтрации перед хроматографическими колонками). Конструкционные материалы фильтра (нейлон и полипропилен) полностью совместимы со щелочами. Промывка щелочными растворами позволяет проводить эффективные регенерирующие обработки фильтра, что значительно увеличивает его «живучесть» на линии.

Для фильтрации продуктов с низкой обсемененностью фильтр Лайфашур будет долго и эффективно работать как финальный фильтр.

**Если Лайфашур используется как предфильтр при работе с продуктами со значительным содержанием микроорганизмов, его свойства позволяют**

**надежно защитить финальный стерилизующий фильтр и максимально продлить его срок эксплуатации.** Это особенно важно для предфильтрации питательных сред, содержащих сыворотки, которые являются особенно проблемными для фильтрации. Лайфашур защищает финальный стерилизующий мембранный фильтр 0,2 мкм или 0,1 мкм от преждевременной забивки пор.

Для высшего уровня гарантии стерильности мы предлагаем использовать финальные стерилизующие мембранные фильтры нашего производства марок **СтерАШУР (SterASSURE™ 0,2 мкм или 0,1 мкм)** и **Зетапор020SP (Zetapor® 0,2 мкм)**. Об этих фильтрах мы уже писали подробно в предыдущих выпусках журнала Медицинский бизнес (Лекарства по GMP № 8, 2003 и № 2, 2004), поэтому отсылаем любопытного читателя к данным публикациям, где обещаем немало интересного. А здесь позволим себе только напомнить, что фильтр Зетапор 020SP рекомендован как средство финальной стерилизации в случаях, когда имеется пирогенная опасность, он используется для сорбционного связывания эндотоксинов. В № 8, 2003 Вы сможете найти, кроме того, описание надежного и экономичного воздушного фильтра для стерильной вентиляции и аэрации емкостей **Микрофлюор II (Microfluor® II)**, позиция которого обозначена на рисунке 1.

Стерилизующие жидкостные мембранные фильтры, как известно, бесценны перед вирусными загрязнениями. Проблема удаления вирусов из сывороток и питательных сред, содержащих сыворотки, решается обычно целой программой вирусной безопасности продуктов таких производств. Фирма CUNO предлагает для использования в этой системе фильтра **Зета Плюс VR (Zeta Plus® VR)**. Этот фильтр предоставляет возможность технологического решения дополнительной стадии удаления вирусов. Фильтр стерилизуемый, используемый в одноразовом режиме, исключает возможность перекрестного загрязнения партий. Зета Плюс представляет собой глубинный фильтр из семейства целлюлозных материалов со специальными фильтрационными добавками, импрегнированный катионитной связующей, придающей фильтру сорбционную способность в отношении вирусов. Его применение позволит сократить титр вирусов в

фильтрате на 4-6 порядков. Для работы с содержащими сыворотку питательными средами этот фильтр может применяться как предфильтр перед финальными фильтрами ЛайфАШУР, СтерАШУР, Zetapor. Подробнее о фильтрах семейства Зета Плюс поинтересуйтесь в журнале № 2, 2003.

Наконец, о фильтрации некоторых буферных растворов, которые имеют свойства, исключающие их совместимость с органическими полимерами, из которых производят мембранные фильтры. Растворы со значениями pH (<3, >10) или некоторые растворители во многих случаях совместимы лишь с фильтрами из 100% полипропилена. Мы имеем для таких случаев фильтр **Поли Про XL (PolyPro® XL)**. Складчатый фильтр с большой рабочей поверхностью и градиентом пористости способен отсекал частицы 0,2 мкм, 0,6 мкм, 1,2 мкм и более.

Проверенные на западноевропейских и американских производствах, фильтры, о которых мы здесь написали, выдержали испытания и российской действительностью. Мы имеем прекрасные результаты и опыт их надежной и экономичной работы в фильтродержателях разных производителей практически во всех странах СНГ. Все фильтры выпускаются и в виде патронов, и в капсульном исполнении. Подробные инструкции по эксплуатации, стерилизации, промывке и регенерации фильтров на хорошем русском языке входят в стандартный пакет сопроводительной документации. Приходите, приезжайте, звоните, присылайте Ваши запросы по электронной почте.

**Будем рады поработать вместе с Вами с общей целью сократить Ваши расходы на очистку Вашего трудного для фильтрации продукта.**



**CUNO Filtration S.A.S.**

Россия

125212, Москва,

ул Адмирала Макарова,

дом 8, строение 1.

Тел. (095) 101-34-84

(многоканальный),

737-82-18.

Факс (095) 737 82 18

E-mail: cunomos@dol.ru

# КОРПОРАЦИЯ ПАЛЛ – ВАШ ПАРТНЕР В ПРОЦЕССАХ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GMP

■ А.В.Полюшкин, Руководитель департамента биофармацевтики в странах СНГ, ООО «ПАЛЛ Евразия»

ООО «ПАЛЛ Евразия» является официальным представителем Корпорации ПАЛЛ на Российском рынке. ООО «ПАЛЛ Евразия» было основано в 2003 году в процессе реорганизации совместного российско-германского предприятия «БиоПалл», которое успешно работало на российском рынке более 8 лет.

В свою очередь Корпорация ПАЛЛ была организована доктором Паллом в США в 1946 году. За более чем полувековой срок Корпорация ПАЛЛ стала мировым лидером в вопросах удовлетворения потребностей клиентов в оборудовании и технологических решениях в трансфузионной медицине, фармацевтической, пищевой, электронной, аэрокосмической промышленности. В настоящее время Корпорация ПАЛЛ обеспечивает своих клиентов оборудованием для очистки, выделения, концентрирования, хроматографической очистки и фильтрации препаратов.

Занимая ведущие позиции в процессах разделения, Корпорация ПАЛЛ уделяет большое внимание в оказании поддержки своим клиентам в обеспечении их производственных процессов и технологий высокоэффективным и современным оборудованием, а также оказывая им необходимую техническую поддержку.

Одним из приоритетных направлений осуществления своей деятельности ПАЛЛ видит в

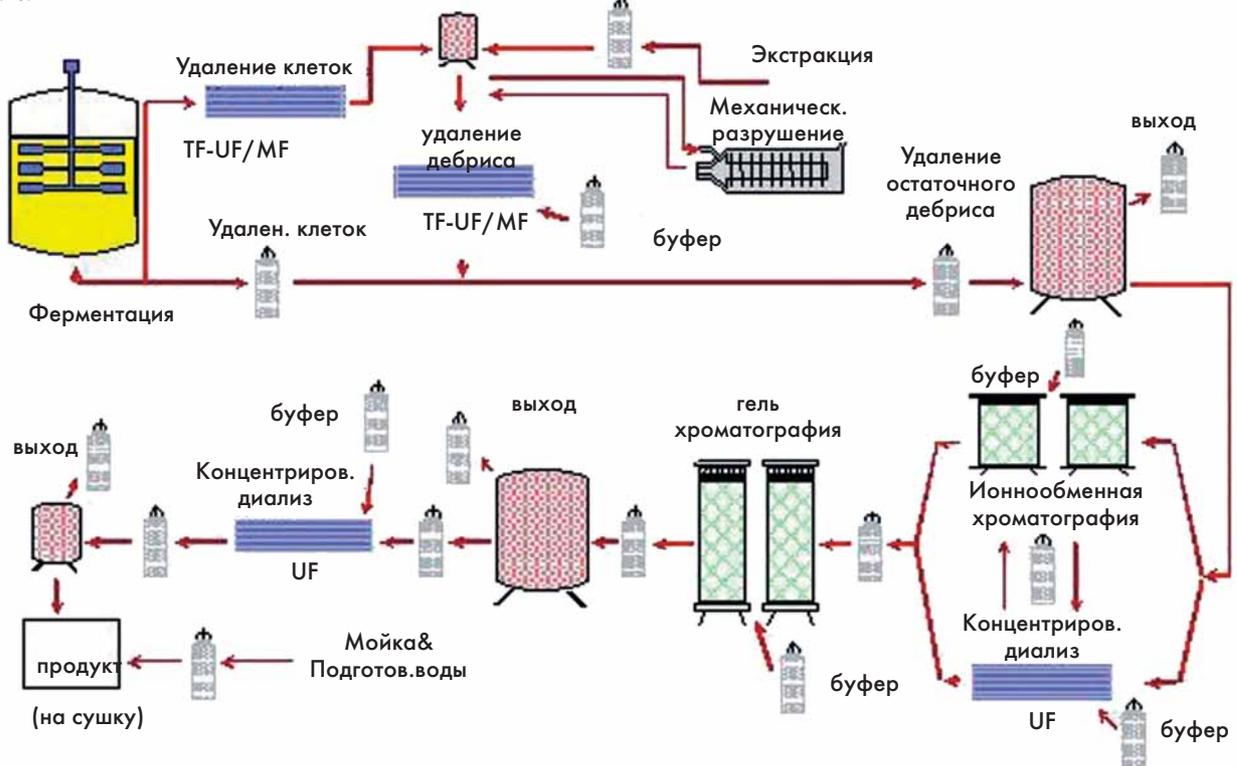
обеспечении своим оборудованием предприятий фармацевтической и биотехнологической промышленности.

Если рассмотреть «типичную» технологическую схему таких производств (рис. 1), то можно с уверенностью сказать, что ПАЛЛ может обеспечить фильтрационным и сепарационным оборудованием любое производство в полном объеме.

Понимая, что в процессах производства лекарственных

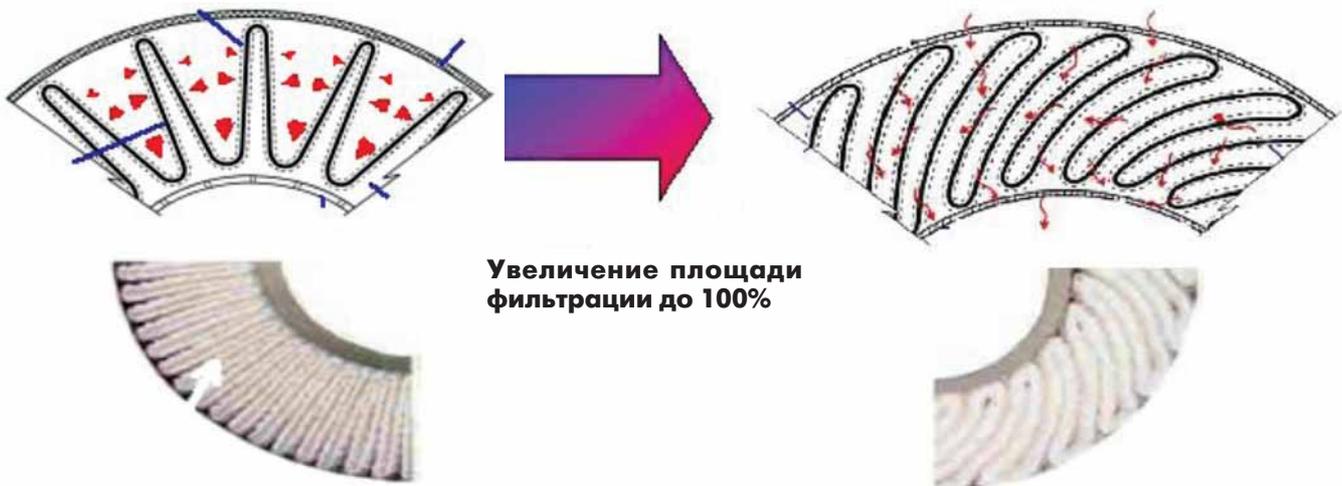
средств все большее и большее значение придаётся гарантированному качеству получаемого препарата и используя весь свой богатый опыт, накопленный за десятилетия работы с производителями препаратов, Корпорация ПАЛЛ постоянно улучшает качество своих продуктов путем внедрения новых технологий производства фильтровальных элементов и оборудования.

Рис. 1



Технология «Star pleat»

Технология «Ultipleat»



Увеличение площади фильтрации до 100%

Рис.2

В последнее время за счет внедрения технологии Ultipleat в производстве фильтровальных патронных элементов фирма ПАЛЛ выпустила на рынок новую генерацию фильтровальных элементов на основе мембраны из полисульфона (PES) (см. рис.2).

Данная технология позволяет при сохранении внешнего дизайна и габаритных размеров производить фильтровальные элементы большей площади, что обеспечивает дополнительные преимущества для наших заказчиков, которые при использовании фильтров, изготовленных с применением технологии Ultipleat, могут добиваться и более высоких скоростей фильтрации, и более высокой пропускной способности. С другой стороны, применение нового материала PES при изготовлении фильтров обеспечивает:

- высокую химическую совместимость в диапазоне рН от 1 до 14
- позволяет проводить 30 циклов стерилизации данных элементов при 125 град.С в течение 30 мин

Сейчас из PES производятся фильтры следующих модификаций:

**Supor EKV** – стерилизующий мембранный фильтр, который незаменим при фильтрации препаратов с высокой сте-

пенью контаминации, особенно примесями большого размера.

**Supor EBV** – также является стерилизующим мембранным фильтром, который обеспечивает высокотехнологичное ведение процесса фильтрации препаратов, которые контаминированы частицами малого размера.

**Supor UEAV** – однослойный фильтр 0,2 мкм с высокой площадью фильтрации, обеспечивающий высокую скорость фильтрации и высокую пропускную способность в производстве биологических, труднофильтруемых препаратов.

Также необходимо отметить, что выпуская на рынок новейшие фильтровальные материалы, наши специалисты не забывают, что одним из требований, предъявляемым к продукции такого типа, является обеспечение пакета валидационных материалов, что является требованием GMP.

Таким образом, для нового поколения фильтров на основе PES мы предоставляем:

- руководство по валидации
- сертификат качества
- параметры проведения теста на целостность фильтра
- инструкцию по проведению стерилизации паром в линии (SIP)

Т.е., кроме непосредственно фильтра, Вы получаете допол-

нительную информацию, которая обеспечит проведение процесса фильтрации на высоком технологическом уровне.

В первую очередь, это относится к проведению процесса стерилизации фильтра и методу его проверки на целостность без разрушения фильтровального элемента.

Следует отметить, что продолжая внедрять новейшие технологии и продукты, ПАЛЛ не отказывается от выпуска традиционных фильтровальных элементов, которые прекрасно зарекомендовали себя в производстве лекарственных средств.

Ввиду широкого спектра предлагаемой продукции, наши клиенты часто затрудняются сделать выбор в пользу того или иного изделия. В таких случаях наши специалисты проводят работы по подбору и масштабированию производственных процессов на рабочем месте заказчика и после проведения таких работ предоставляют последнему рекомендации по использованию оборудования Корпорации ПАЛЛ в производственном процессе.

В рамках проведения подбора фильтрационной системы необходимо выяснить в достаточной ли степени воспроизводятся и подтверждаются документально достигаемые при фильтрации показатели качества, и могут ли быть полностью

исключены нежелательные побочные эффекты. При этом самым важным показателем является – получение стерильного продукта. Выделение твердых частиц и волокон, высвобождение экстрагируемых веществ или адсорбция активных компонентов и растворителей являются нежелательными.

Одним из требований GMP является проверка целостности фильтров до и после фильтрации, чтобы гарантировать, что использованные в каждом конкретном случае производственные фильтры соответствовали спецификациям изготовителя и не были повреждены в результате стерилизации или других непредвиденных событий в процессе их использования. При этом для гофрированных фильтрующих элементов определение скорости диффузии газа (Forward-Flow) через смоченную мембрану при заданной величине тестового давления нашло широкое применение, будучи надежным, информативным и удобным в использовании тестом. Этот метод контроля, известный также как Forward-Flow тест, может проводиться в полностью автоматизированном режиме с помощью соответствующих контрольно-измерительных приборов (таких как PallTronic FlowStar, Palltronic AquaWIT) (см.рис.3), причем сами приборы, используемые для определения наличия повреждений фильтра, должны удовлетворять соответствующим требованиям валидации, калибровки и технического обслуживания. Проведение автоматического теста проверки целостности фильтров позволяет исключить ошибки, связанные с «человеческим фактором», а также получить распечатку результатов теста конкретного фильтра.

В процессе асептического производства фармацевтических препаратов наибольшее значение придается валидации стерилизующей фильтрации,

которая представляет собой технологическую стадию, определяющую качество продукции. При этом параметры, характеризующие производительность фильтра, определяют принципиальную возможность использования фильтров в той или иной области. Более того, необходимо отметить возможные взаимодействия между



Рис.3

фильтром и фильтруемым продуктом, а также влияние параметров проведения процесса на всех его этапах, начиная с подготовки процесса фильтрации, вплоть до самой фильтрации.

### Заключение

**Являясь лидером в вопросах фильтрации и сепарации, Корпорация ПАЛЛ производит и поставляет на рынок оборудование высочайшего качества, отвечающее последним требованиям GMP и позволяющее оснастить весь технологический процесс производства лекарственных препаратов, начиная от подго-**

**товки воздуха и заканчивая оборудованием для проведения контроля качества готового лекарственного препарата.**

**Опираясь на опыт и рекомендации наших сотрудников, вместе с высочайшим качеством поставляемого оборудования, Вы всегда можете быть уверены, что используете в своих производственных процессах надежное и самое современное оборудование, которое производится на заводах Корпорации ПАЛЛ, расположенных во многих странах мира, в том, числе в России, в г.Москве, где находится предприятие ООО «ПАЛЛ Евразия», которое более 10 лет производит фильтрационное оборудование по технологиям, соответствующим требованиям качества Корпорации ПАЛЛ.**

**Производство лекарственных препаратов в соответствии с требованиями GMP требует тесного сотрудничества между лицами, эксплуатирующими фильтрационное и сепарационное оборудование и производителем данного типа оборудования.**

Более подробную информацию по вопросам подбора, валидации и эксплуатации фильтрационного оборудования можно получить:

в офисе ООО «ПАЛЛ Евразия» по адресу:  
127015 Москва, ул.Вятская д.27 кор.13/14  
тел. (095) 787 76 14; 787 76 16  
факс (095) 787 76 15

# Семинар корпорации «МИЛЛИПОР» по вопросам контроля качества продукции и валидации стерилизующих фильтров в фармацевтическом производстве

■ Е.В. Дмитриева, к.б.н., специалист по маркетингу и рекламе Московского Представительства компании «Миллипор»



Компания «Миллипор» представляет свою продукцию на территории стран бывшего Советского Союза с 1962. В настоящее время Московское Представительство обеспечивает информационно-техническую поддержку, а также сервисное обслуживание пользователей продукции фирмы «Миллипор» в странах СНГ. Представительство «Миллипор» является активным участником ряда крупнейших российских выставок («Фармтех», «Мир Биотехнологии», «Экватэк»), конференций с биофармацевтической тематикой, семинаров по вопросам GMP. Кроме того, специалисты представительства на протяжении многих лет уделяют огромное внимание организации собственных семинаров, включающих программы повышения квалификации пользователей продукции «Миллипор», презентации нового оборудования и др. Об одном из таких мероприятий, состоявшихся в 2004 году, пойдет речь в настоящей статье.

11-12 октября 2004 г. в Москве и 13-14 октября в Киеве состоялся очередной семинар компании «Миллипор» по вопросам контроля качества продукции и валидации стерилизующих фильтров в фармацевтическом производстве. Актуальность мероприятий, касающихся вопросов валидации и GMP, в настоящее время не вызывает сомнений в связи с необходимостью для фармацевтических предприятий России и Украины в недалеком будущем провести сертификацию производства на соответствие GMP. Двухдневный семинар был ориентирован на специалистов по контролю качества фармпрепаратов, в частности, специалистов микробиологических лабораторий ОКК, а также специалистов по валидации приборов и оборудования, инженеров, технологов производства. В качестве докладчиков выступали г-н Клод Роффе – ведущий специалист компании «Милли-

пор» по вопросам контроля качества фармпрепаратов, и г-н Гийом Лессаж, специалист отдела валидации промышленной фильтрации (к сожалению, г-н Лессаж не смог посетить Москву и выступал только в Киеве. Вместо него семинар в Москве проводили специалист по про-

мышленной фильтрации Московского представительства «Миллипор» М.Ю. Эйсмонт и руководитель отдела систем очистки воды С.О. Силаев).

В программу первого дня семинара, проводимого доктором К. Роффе, помимо приветственного слова Руководителя Офиса Московского представительства А.С. Ельфинова входили следующие разделы:

- Современные требования к контролю стерильности лекарственных препаратов (USP 27, EUP 4.6, CFR 21 часть 11 и др.).
- Замкнутый метод и концепция «Стеритест». Новый прибор «Стеритест» и новое поколение расходных фильтроэлементов.
- Микробиологический мониторинг в фармацевтическом производстве – система «Миллифлекс Плюс».
- Контроль чистых помещений: микробиологический анализ поверхностей, воздуха, сжатых газов.



**Система «Стеритест Эквинкс» для контроля стерильности лекарственных препаратов**



**А.Демченко, технолог производства инъекционных растворов, ГУП «ГосЗМП», Москва**



**Расходные фильтроэлементы «Стеритест EZ» для системы «Стеритест»**



**О.В.Пискарева, заведующая микробиологической лабораторией ОКК, «Ватхэм-Фармация», Рязань**

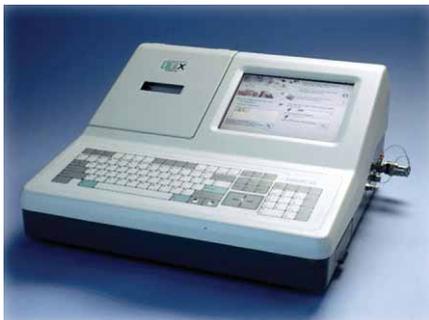


**Система «Миллифлекс Плюс»**

- Практические занятия на приборах «Стеритест», «Миллифлекс», «М Air T».

Семинар представлял собой своего рода школу по контролю стерильности, так как наряду с глубоким теоретическим материалом включал практические занятия на приборе «Стеритест», демонстрацию контроля стерильности разнообразных лекарственных форм на приборе с использованием соответствующих расходных материалов, подробные ответы на вопросы пользователей прибора. Система «Стеритест» и одноименный прибор для контроля стерильности лекарственных препаратов хорошо знакомы российским фармпроизводителям и контрольно-аналитическим лабораториям, так как прибор выпущен на рынок компанией «Миллипор» более 30 лет назад. В рамках семинара проводилась презентация нового поколения расходных фильтроэлементов к прибору – «Стеритест EZ» и нового прибора «Стеритест Эквинокс». Новый прибор был создан в результате тесного сотрудничества разработчиков и пользователей, а также с учетом современных регулирующих требований (в частности, CFR 21). Дизайн и функции прибора оптимизированы для большей экономичности, упрощения эксплуатации и повышения надежности тестирования лекарственных препаратов.

Помимо контроля стерильности на семинаре рассматривались и вопросы микробиологического мониторинга в фармацевтическом производстве: чистоты воздуха производственных помещений, поверхностей, анализа сжатых газов и др. Проведена презентация таких приборов компании «Миллипор», как система «Миллифлекс Плюс», M Air T для сжатых газов. Доктор Роффе освещал также актуальные в настоящее время вопросы валидации методов контроля качества ле-



**Прибор Ехаста для проверки целостности фильтров**



**Прибор M Air T для микробиологического анализа воздуха**

карственных средств. Напомним, что компания «Миллипор» с 1987 года реализует программу поддержки производителей фармацевтической и биотехнологической продукции по приведению их производства в соответствие со стандартами GMP и других нормативов (Access Application and Validation Services). В частности, для всех пользователей системы «Стеритест» специалисты Московского представительства «Миллипор» могут предоставить руководства и рекомендации по валидации системы.

Второй день семинара был посвящен вопросам валидации фильтров стерилизующего уровня. Вначале М.Ю. Эйсмонт и г-н Г. Лессаж знакомили слушателей с технологическими возможностями компании «Миллипор», в частности, с широким ассортиментом и функциональными характеристиками фильтров для предварительной и стерилизующей промышленной фильтрации разнообразных растворов и газов. Большое внимание докладчики уделяли валидации стерилизующей фильтрации – на семинаре был представлен Основной План Валидации для асептических процессов, действия в соответствии с нормативными документами в области фармпроизводства (FDA, ASTM, EU и US GMP), квалификация и валидация фильтров: испытание стерилизующей способности фильтров, испытание фильтров на наличие экстрагируемых веществ, испытание целостности фильтров (прибор Ехаста), валидация процессов стерилизации фильтров.

**Явный интерес российских и украинских фармпроизводителей к**



**Экспресс SHF гидрофильные фильтры**



**Прибор M Air T для анализа сжатых газов**

представленным материалам подтверждает статистика посещаемости семинаров в столицах обеих стран. Так, в Московском семинаре приняли участие 113 специалистов из 57 предприятий и организаций, причем 11 октября семинар посетили 100 человек, а 12 октября – 83 человека. Не меньший интерес вызвало мероприятие компании «Миллипор» в Киеве: 13 октября в семинаре приняли участие 117 человек, и 72 специалиста посетили семинар 14 октября, в целом, семинар посетили специалисты 43 фармацевтических предприятий и 28 станций переливания крови. Участники семинара подчеркнули актуальность и высокий уровень представленного материала, высокую квалификацию докладчиков, необходимость регулярного проведения подобных мероприятий.

Московское представительство «Миллипор» выражает глубокую признательность компании «Айпекс-Украина» и Киевским курсам повышения квалификации работников медицинской промышленности за помощь в организации семинара в Киеве.

**Более подробную информацию о семинарах и их материалы, а также любую другую интересующую Вас информацию о продукции компании «Миллипор» Вы можете получить в Московском Представительстве компании, а также на стенде В-805 выставки «Фармтех-2004».**

**MILLIPORE**  
 Московское представительство компании «Миллипор»  
 117997 Москва,  
 ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
 Тел./Факс (095) 330 74 47,  
 336 56 22, 931 91 91, 931 91 87  
 www.millipore.ru  
 E-mail: info@millipore.ru

## СТЕРИЛИЗУЮЩИЕ ФИЛЬТРЫ. Сколько раз их можно использовать? Как повысить кратность их применения?

■ М. ТЕРЕНТЬЕВ, канд. биол. наук, региональный директор CUNO Filtration S.A.S. по странам СНГ

Этот первый вопрос, вынесенный в подзаголовок, мне всегда задают на семинарах и презентациях наших изделий. Одной фразой на этот вопрос не ответишь. Приходится читать целую лекцию. Чтобы удовлетворить, хотя бы частично, вполне объяснимый интерес специалистов к данному вопросу, я и решил опубликовать эту статью.

Вообще, вещи, с которыми человек часто имеет дело, иногда становятся предметами его человеческой привязанности. Вспомните, как вы когда-то переживали потерю любимых очков, авторучки или расчески – копеечных предметов, которые имели для вас свою историю, свою биографию, хранили тепло ваших рук и именно тем были ценны. Одноразовые предметы и расходные материалы обречены на «бездушное» отношение именно потому, что у них нет шансов занять в глазах человека собственное «лицо». Они должны быть обезличенно стандартными, в норме они таковыми и являются.

Вопрос в подзаголовке статьи, конечно, объясняется не душевной привязанностью технолога к своему рабочему инструменту – фильтровальному патрону. Естественное человеческое уважение к этому высокотехнологичному изделию, в которое вложены работа мысли, достижения науки и производства, диктует этот вопрос. Конечно же, это не полиэтиленовые пакеты, одноразовые стаканы, пластиковые вилки или чашки. Фильтропатроны для стерилизующей фильтрации – изделия дорогие, изготовленные с хорошим запасом надежности и покупать их часто – значит, обрекать себя на постоянные упреки начальства в разбазаривании средств, как правило, серьезно ограниченных. Другими словами – еще один, а скорее всего, и главный, мотив этого нашего вопроса о кратности использования фильтров – бережливость.

Посмотрите, каким, почти идеальным, получился средне-статистический портрет вопрошающего специалиста! Мы видим человека бережливого, имеющего уважение к достижениям человеческого разума, чужому труду и, конечно, к труду собственному. Как раз такой тип людей так необходим сейчас стране... К сожалению, эта огромнейшая и острейшая потребность России не может быть удовлетворена только за счет технологических кадров фарм-предприятий, но как хорошо, что в фарминдустрии такие люди есть!

Итак, сколько же раз можно использовать эти патроны? Далее я буду отвечать на этот вопрос в отношении фильтров нашего производства, а это немало важное замечание. Имеется на нынешнем рынке фильтров много и фильтров очень разных по качеству. Пусть каждый производитель отвечает за свою продукцию. Я – за стерилизующие патроны и капсулы, фирменные торговые марки CUNO, изготовленные на основе нейлоновой мембраны: **СтерАШУР 020 (SterASSURE™)** или **Зетапор 020SP (Zetapor™)** для жид-

костей, а также на основе фторопластовой мембраны **Микрофлюор II (Microfluor II™)** для воздуха и газов. Подробнее – в журнале «Медицинский бизнес» №8, 2003. (хотите еще подробнее – запросите у нас техническую спецификацию этих фильтров).

Многократное использование – нормальный режим эксплуатации этих изделий на фармацевтических производствах. Кратность их использования зависит от многих факторов. Среди которых основными, по моему мнению, являются:

- Эксплуатационные характеристики фильтров и их валидированность производителем.
- Соответствие применяемого протокола термической стерилизации рекомендованному производителем и точность его исполнения.
- Правильная организация фильтрационной системы.
- Меры по обслуживанию фильтров между рабочими циклами.
- Практика постоянного и грамотного тестирования целостности.

Следует отметить, что практика многократного использования фильтров для стерилиза-

ции продуктов и препаратов, производящихся из тканей и экстрактов тканей человека и животных, существенно ограничена. Сырье для этих препаратов, несмотря на постоянно ужесточающиеся меры контроля, является источником риска контаминации вирусами. В ряде стран для исключения перекрестного вирусного заражения партий таких препаратов рекомендуется однократное применение расходных материалов, используемых при их производстве.

### РЕЖИМЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Для стерилизации наших перечисленных мембранных патронов рекомендуется автоклавирование при температуре не выше 135°C в течение 30 минут. Для капсульной формы этих фильтров мы рекомендуем более мягкий режим: 126°C в течение 30 минут. Там, где практикуется стерилизация фильтров текущим паром на линии, мы советуем использовать такой же режим пропаривания: 135°C в течение 30 минут, но только для патронов! Полипропиленовые капсулы не предназначены для

стерилизации текущим паром. Для капсулей применяйте только автоклавируемые!

Поверьте, превышение максимальной рекомендуемой температуры стерилизации может вывести изделия из строя. Вот почему важно регулярно и вовремя проводить проверку контрольно-измерительных приборов автоклава и линий паровой стерилизации. Помните, пожалуйста, что 80°C - это максимальная рабочая температура для большинства мембранных патронов именно потому, что при более высоких температурах полипропилен, который является основным конструкционным материалом патронов, теряет механическую прочность. Именно поэтому всякие механические воздействия на патроны, когда они в разогретом виде - недопустимы! Оберегайте патроны и капсули от механических нагрузок в автоклаве. Это общее требование для автоклавируемых всех изделий из полипропилена.

Укладка изделий в автоклав в несколько слоев без биксов, установка на них других предметов, запихивание в камеру с применением усилий, а также быстрый сброс давления - все это может спровоцировать деформацию и разрушение фильтров.

Специально хочу подчеркнуть важность контроля действий персонала и при проведении стерилизации текущим паром. Мы предлагаем вместе с нашими фильтрами детальную инструкцию по проведению этой операции, чтобы скорректировать неточные действия и предупредить возможные ошибки. Поток текущего пара должен быть точно отрегулирован и находиться под постоянным контролем.

Хорошим выходом является валидация технологии стерилизации фильтров, в ходе которой вы сможете определить проблемы и выработать меры их преодоления.

При выполнении всех условий и инструкций у вас будет возможность работать с этими фильтрами десятки раз. Во всяком случае, когда мы испытыва-

ли термическую стойкость наших патронов, мы убедились в сохранении их стерилизующих способностей и после 5 циклов обработки текущим паром с охлаждением между циклами, и даже после 30 таких циклов. Отчет о валидации такой термической устойчивости имеется в «Руководстве по валидации». Мы имеем документированный опыт и более чем 100-кратной стерилизации таких патронов. Особо следует выделить фильтр для стерилизации воздуха Микрофлюор II.

Мы предлагаем вместе с нашими патронами руководства по поддержанию их в работоспособном состоянии при многократном использовании. Применяете ли вы на вашем предприятии процедуру отмычки фильтров после фильтрации партии продукта? Отмычку обратным потоком? Их регенерирующую обработку? Консервацию перед хранением? Если нет, то введение в практику этих простых мер с их валидацией может значительно (в разы!) продлить жизнь ваших патронов. Используйте свойства патронов, заложенные в них разработчиками, по максимуму. Письменные рекомендации по организации таких мер и соответствующие инструкции вы можете получить как стандартный пакет документации к патронам CUNO. Мы окажем Вам поддержку и в валидации этих мероприятий.

Это поможет сократить потребление патронов и значительно сэкономить средства. Помочь вам сэкономить средства на фильтрацию - это цель, которую мы предлагаем для совместной работы над технологическими проблемами. Если она достигнута - в выигрыше и вы, и мы.

**Microfluor® II** CUNO

Фильтропатроны и капсули на основе фторопластовой мембраны (PTFE)

Стерилизующие фторопластовые фильтры  
Новое, решение проблем фильтрации больших потоков воздуха

- ✓ Конструкция патронов обеспечивает исключительно высокую производительность на потоках воздуха при малых перепадах давления
- ✓ Надежные стерилизующие характеристики, валидированные для удаления микроорганизмов из потоков жидкостей и газов
- ✓ Полная линия всех типоразмеров и патронов, и капсулей, предоставляющая возможности выбора фильтра для любых технологических условий

Этот крепкий орешек рассчитан не менее, чем на 200-кратную стерилизацию текущим паром при длительности цикла 30 минут и температуре 145 °C (валидировано!). Для специфики его работы, как Вы понимаете, это важнейшее качество.

**УХОД И ОБСЛУЖИВАНИЕ**

Как и всякое приличное изделие, стерилизующий фильтр имеет технические характеристики, указанные в его спецификации. Там же приведены рекомендации по режимам работы и применяемым предварительным фильтрам. Пожалуйста, придерживайтесь их по возможности. Если у вас возникают сомнения, вопросы по поводу работы фильтров и обращению с ними, давайте обсудим их вме-

**ПРАВИЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТЕРИЛИЗУЮЩЕГО КАСКАДА**

Довольно часто при знакомстве с имеющимися на предприятиях линиями фильтрации приходится сталкиваться с грубыми ошибками в последовательности ступеней фильтрации при подготовке раствора к финальной стерилизации. Часто на подготовительных ступенях предварительной очистки попадает эффективность фильтрации, не соответствующая оптимальной. И то, и другое напрямую определяет проблемы с быстрым выходом из строя финального стерилизующего фильтра, как правило, самого дорогого в системе. Этот фильтр просто забивается, выполняя не свою работу. Основную стерили-

лизирующую работу выполняет на линии мембранный предфильтр 0,45 микрон. Именно он задерживает **почти** все микроорганизмы, включая и самые мелкоячеистые формы. Только вот эффективность удаления этих самых мелких бактериальных клеток у мембраны с порами 0,45 микрона не совсем достаточна. Опытный народ помнит, что не так уж давно стандартом стерилизующей фильтрации считали применение мембраны 0,45 на финальной стадии. Теперешнее время, когда все мельчает, и даже микробы, требует его на позиции предфильтра. Он должен защищать от основной бактериальной нагрузки финальную стерилизующую мембрану 0,20 микрона, профессия которой – убрать это **почти** и останавливать **все** самые мелкие бактериальные клетки. Сейчас все громче говорят о переходе на финальную мембрану 0,1 микрона. Она уже широко применяется при работе с экстрактами тканей животных и человека, с препаратами крови, где имеется опасность контаминации микоплазмами - супер-микроорганизмами, против которых даже мембрана 0,2 мкм недостаточно эффективна.

В зависимости от того, какой раствор или препарат вы фильтруете, перед парой мембран 0,45 и 0,20 микрон ставится более или менее сложный каскад предфильтров. Иногда, если субстанция высокоочищена и технология удовлетворяет требованиям GMPs «минимизировать обсемененность раствора при подаче на стерилизующую фильтрацию», удастся обойтись и без дополнительного предфильтра. Однако опыт показывает, что в большинстве случаев его установка не только желательна, но и значительно выгоднее экономически.

Стандартная пара мембранных фильтров 0,45 микрона и далее 0,20 микрона – самое распространенное, надежное и экономичное решение для финальных этапов стерилизующей фильтрации большинства препаратов. Обычно финальный стерилизующий мембранный фильтр 0,20 микрона - самый дорогой из устанавливаемых в каскаде. Защищающий его мембранный фильтр 0,45 немногим дешевле. В идеале сформиро-

ванной фильтрационной системе эти два фильтра забиваются синхронно, то есть нагрузка на каждый из них в расчете на частицы с размерами, соответствующими их «микронажу», примерно равна. Это возможно, если фильтр 0,45 микрона, в свою очередь, защищен предварительным фильтром, предохраняющим мембрану от крупных частиц загрязнений и особенно коллоидов, крайне ограничивающих эффективность и срок службы мембраны. Другими словами, мембрана освобождена от несвойственных для нее функций – ловить **все** загрязнения более 0,45 микрона. Этого можно добиться, установив перед мембранным фильтром 0,45 микрона второй предварительный фильтр, например, 1,0 микрон. «Микронаж» этого предварительного фильтра необходимо подбирать, принимая во внимание данные о распределении по размерным классам частиц загрязнений, имеющихся в потоке. Получить такие данные на стандартизированной аппаратуре можно с помощью счетчика частиц. Если его нет, можно использовать и другой подход, подбирая предварительный фильтр с использованием тестирования так называемого «коллоидного индекса» или «максимального объема фильтра». Эта простая методология позволяет оценить именно эффективность защиты мембраны от указанных выше загрязнений. Для организации этого теста достаточно иметь лабораторный держатель для дисков диаметром 25 мм, образцы мембраны для него, источник сжатого газа, небольшую напорную емкость, оборудованную манометром, секундомер и репрезентативный образец препарата объемом около 0,5 л. Если вам интересно, как проводить эту оценку «фильтруемости» препарата, пожалуйста, обращайтесь, мы познакомим вас с этой методикой и научим, как это делать. Вообще, имеет смысл провести такую оценку для каждого из ваших препаратов.

Эффективную защиту мембран и продление времени их работы могут обеспечивать фильтры 0,65 мкм, 0,80 мкм, 1,0 мкм, 2,0 мкм. Еще раз подчеркнем, что выбор фильтра или фильтров (од-

ного предварительного иногда бывает недостаточно) зависит от состава и массы загрязнений. Одно требование для этих фильтров должно выполняться неукоснительно – их эффективность обязана быть высокой, они должны задерживать более 99,9 % загрязнений с размером, равным указанному «микронажу» фильтра. Далеко не всякий предварительный фильтр имеет такое высокое качество фильтрации. Как правило, даже высококачественный предварительный фильтр гораздо дешевле мембранных патронов. Его эффективная работа позволяет значительно продлевать «жизнь» мембран, и здесь имеется возможность большой экономии средств на фильтрацию. Обратите, пожалуйста, особое внимание на это. Если ваш дешевый предварительный фильтр стоит себе и стоит, не забываясь перед дорогими мембранами, которые вы не успеете менять – перед нами именно такой случай. Диагноз поставлен: предварительный фильтр выбран неправильно. Рецепт: надо срочно заменить предварительный фильтр на более эффективный! Премия за экономию средств вам гарантирована!

### ТЕСТИРОВАНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ

Последний по порядку, но самый важный по значению фактор. Словосочетание, к которому уже почти все технологи уже почти привыкли. Проверять целостность фильтров перед стерилизующей фильтрацией партии препарата и после нее – требование правил GMP. На многих производствах в СНГ тестируют давление точки пузырька. На некоторых делают это неправильно. Тренинги операторов по этому вопросу – экзотика. Приборы для тестирования там, где они есть, явно не перегружены работой. Представления о диффузионном потоке и его измерении у большинства специалистов не вполне ясные. В то время как именно этот тест является главным стандартным методом проверки состояния мембранных фильтропатронов в мире. Исполнителям эта мера контроля до сих пор не вполне понятна и, что уж греха таить, кажется дополнительной головной

болью. Что же такое проверка целостности на самом деле и кому она нужна? На самом деле, это процедура, позволяющая оценить стерилизующую способность фильтра. Ценность овладения этой методикой для тех, кто работает с мембранными фильтрами, огромна. Прежде всего, вы, освоив эту методику, получаете инструмент контроля за состоянием фильтра. Вы сами, не упоывая на случай, не полагаясь на обещания фирмы-производителя фильтра, не надеясь на правильную работу вашего автоклава и обслуживающего персонала и так далее, и тому подобное, можете доподлинно знать, что ваш фильтр после, например, 15 циклов автоклавирования сохраняет стерилизующую способность и на нем можно уверенно работать и далее. Работая без тестирования целостности, вы сами создаете себе головную боль, нагромождая друг на друга факторы неопределенности и неуверенности в своей работе. Знаю, что многие производственники, не практикующие регулярной проверки целостности, ориентируются на гарантированное число циклов стерилизации патронов, указанное фирмой-производителем. После исчерпания этого количества циклов фильтр просто выбрасывают или передают на менее ответственные, чем финальная стерилизация, технологические этапы. По сути дела – списывают в запас или отставку. Вы, фактически вслепую, решаете судьбу дорогой вещи. Если привести доходчивую аналогию, вы выбрасываете на помойку исправную вещь у которой, видите ли, истек гарантийный срок! Не сколько излишне расточительно, не правда ли?! Это, все же, победы. Вы просто не до конца использовали заложенный в патрон запас надежности. Однако эта вещь могла выйти из строя в ходе очередного цикла стерилизации «переварили» в автоклаве, либо кто-то из операторов уронил фильтр на пол при демонтаже установки и никому не доложил об этом «подвиге», или при фильтрации или пропаривании на

линии произошел сильный гидродудар. Фильтр вроде бы цел, а микротрещины и микродефекты – не в счет, их же не видно! То есть вы могли невольно пользоваться вышедшим из строя патроном! Но в том-то и штука, что без тестирования целостности вы не имеете возможности даже зафиксировать «поломку» до окончания этого «гарантийного срока». Вот это, действительно, беда! Сигнал

А если все-таки прибор разрешат купить – у нас есть такой. Называется – Микрочек II. Научим на нем работать и отвалидируем.

С другой стороны, если вы аккуратно обращались с фильтром и выполняли все рекомендации, включая проверку целостности, – вы наверняка знаете, что фильтр сохранил свои рабочие характеристики и после 15 циклов которые мы, помните, взяли для примера. **Фактически фильтр годен к использованию так долго, как долго он демонстрирует целостность в ходе очередного теста.** И если, не дай Бог, выявлена нестерильность при контроле препарата, у вас есть занесенные в журнал объективные количественные данные, которые вы предъявляете в ходе поиска виновных и с полным основанием отвергаете все претензии к качеству фильтрации. По сути дела, с результатами грамотно проведенной проверки целостности в руках вы полностью владеете ситуацией и сами определяете, сколько раз можно использовать стерилизующий фильтр. Положительный результат этой проверки – главное основание для его многократного использования. Таким образом, мы с вами пришли к тому, что ответ на вопрос в названии статьи – в основном, в Ваших руках.

**Информация о некоторых других фильтрах CUNO в №№ 2 (103) и 5 (106) за прошлый год, а также №№ 2 (114) и 5-6 (117-118) за этот год.**

**SterASSURE™** CUNO

Стерилизующие фильтропатроны и капсулы

Впервые:  
Новая структура мембраны FlexN с дифференциально зонированной пористостью

- ✓ Высоконадёжная стерилизующая фильтрация
- ✓ Двойная мембрана нового поколения Flex с модернизированным способом гофрирования обеспечивает высочайший ресурс фильтра
- ✓ Выпускаются в виде патронов и капсул с мембранами 0,1 или 0,2 микрона

о проблемах поступает в виде случаев забраковки и изъятия партии препарата по нестерильности. Так сказать, постфактум. Начнут виноватых искать, прежде всего, конечно, на фильтрацию свалят, а вам и крыть нечем! Вот где головная-то боль! Да еще какая!

Тестирование целостности вещь мудреная – станете возражать вы, нам денег на автоматический прибор никто не выделит – дорогущая вещь! Да, не дешевая, но вполне приподъемная. А репутация дороже во сто крат. Это, скажете, как кому! А если хочется и репутации, и денег – убейся, жалко, если не дают – таки, денег на прибор, можно и вручную тестировать. Ничего сложного. Хотите научиться вручную – научим вручную, обращайтесь.

**CUNO Filtration S.A.S.**  
Россия  
125212, Москва,  
ул. Адмирала Макарова,  
дом 8, строение 1.  
Тел./Факс (095) 101-34-84  
(многоканальный),  
E-mail: cunomos@dol.ru

# Система распределения воды для фармацевтических целей: запорно-регулирующая арматура

■ А.Е.Приходько, А.А.Пантелеев, ЗАО «НПК Медиа-Филтър»

Одним из основных требований, предъявляемых к системам распределения воды для фармацевтических целей, является обеспечение надлежащей микробиологической чистоты воды.

Проблема микробиологической чистоты решается различными способами и приемами:

- обеспечение температурного режима (80-95°C или 5-10°C);
- обеспечение необходимой скорости потока воды в системе распределения;
- использование ультрафиолетового облучения, систем озонирования, обработки паром, периодической санитаризации;
- использование трубопроводов с высокой степенью гладкости внутренней поверхности (шероховатость менее 0,8 мкм);
- использование санитарных соединений, бесшовной орбитальной сварки, сварки встык (для полимерных материалов);
- обеспечение отсутствия застойных зон и др.

Безусловно, одной из основных причин, приводящих к контаминации воды для фармацевтических целей микроорганизмами, является именно наличие так называемых застойных зон в системе распределения. Причиной часто является неправильное проектирование всей системы, в том числе использование запорно-регулирующей арматуры, в конструкции которой имеются застойные зоны.



Поэтому одним из требований, предъявляемым к запорно-регулирующей арматуре, согласно отечественным и международным стандартам и рекомендациям (<1231> «Water for pharmaceutical purposes, USP XXVII; «Guide to inspections of high purity water systems», FDA; «Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. A Guide for New Facilities, Vol. 4: Water and Steam Guide», ISPE; «Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products» (GMP EC), WHO-EDM «Water purification engineering», OСТ 42-510-98 «Правила организации и контроля качества лекарственных средств (GMP)», МУ 78-113 «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций» и др.) является использование мембранных вентилях (diaphragm valve) – вентилях «санитарного» типа.

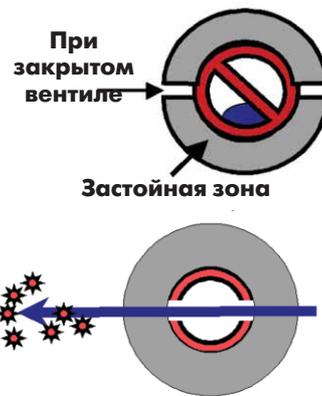
Почему нельзя использовать шаровые вентилях? Это связано с конструктивными особенностями данного типа запорно-регулирующей арматуры. При закрытии шарового вентилях часть воды остается внутри полости шара, таким образом, создавая застойную зону. В случае, если данный вентиль остается в закрытом положении в



течение длительного времени, внутри (в полости шара) происходит рост и размножение микроорганизмов. После открытия этого вентилях, все содержимое попадает в поток воды и распространяется по всей системе распределения и хранения воды. Зачастую, это приводит к образованию биопленок на стенках трубопроводов и, соответственно, к серьезным проблемам для производителя лекарственных препаратов.

Почему же необходимо применять именно мембранные вентилях?

Конструкция мембранных вентилях обеспечивает отсутствие застойных зон во внутренней области. Каждый вентиль состоит из трех основных составляющих: привода, мембраны (диафрагмы) и корпуса вентилях.



Для управления работой мембранных вентилях обычно используются ручной привод (manual operated valve), пневмопривод (pneumatic valve), электропривод (motorized valve). В качестве материалов для изготовления приводов используют нержавеющую сталь и различные полимерные материалы. По видам материалов конструкции приводы могут быть разделены на автоклавируемые и неавтоклавируемые (т.е. подвергающиеся и неподлежащие термической стерилизации автоклавированием).

Мембраны, используемые в конструкции санитарных вентилях могут быть выполнены из различных материалов:

- EPDM (Ethylene Propylene rubber). Материал обладает высокой стойкостью к различным агрессивным химическим веществам и температурам до 90°C (кратковременно до 120°C). Не используется для масел и жиров;
- NBR (Nitrile rubber). Материал обладает хорошей стойкостью к маслам и бензину, температурам до 90°C (кратковременно до 120°C). Не применяется для окислителей;
- FPM (Viton™). Материал обладает высокой стойкостью ко всем растворителям полимерных материалов

и высоким температурам – до 150°C (кратковременно до 200°C);

- Silicone (Silicone rubber). Материал обладает высокой стойкостью к агрессивным средам и температурам до 130°C (кратковременно до 220°C).

- PTFE (Teflon™). Материал обладает наивысшей химической и термической стойкостью среди перечисленных видов материалов. Его использование возможно при температурах до 250°C (кратковременно до 300°C);

- Комбинации PTFE/EPDM, PTFE/FPM, PTFE/Silicon и др.

В большинстве случаев применения мембранных вентилях именно мембрана является лимитирующим фактором, определяющим диапазон рабочих давлений. Используемые в фармацевтической практике мембраны выдерживают давление до 10 бар. Есть вентили, применение которых ограничено 6 барами.

В качестве материала корпуса мембранных вентилях используются различные виды полимерных материалов: полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC), полиэтилен (PE), PVDF (поливинилиденфторид), а также нержавеющая сталь ASTM тип 316 L (марка по ГОСТу - 03X17H14M3).



Одним из критических параметров качества выпускаемых мембранных вентилях является степень шероховатости внутренней поверхности. Для систем распределения воды очищенной и воды для инъекций шероховатость внутренней поверхности из нержавеющей стали должна составлять менее 0,8 мкм (в критических точках – до 0,4-0,6 мкм). Для обеспечения такого качества поверхности применяется механическая или электрополировка.

Для крепления мембранных вентилях к системе трубопроводов применяется:

- орбитальная бесшовная аргоновая сварка (для нержавеющей стали), сварка встык (для полимерных материалов);

а также используются санитарные соединения

- Зажимы/фиксаторы санитарного типа (Tri-Clamp);

- Муфты санитарного типа (Aseptic unions);

- Фланцы санитарного типа (Aseptic flanges).



По области применения различают запорные (закрытие/открытие), регулировочные мембранные вентили (регулировка потока и др.), многоканальные (от 3 и более мест подсоединения трубопроводов), донные (прикрепляются к емкости для хранения воды для фармацевтических целей), мембранные вентили с проботборником и многие другие, в том числе изготавливаемые по запросу заказчика.

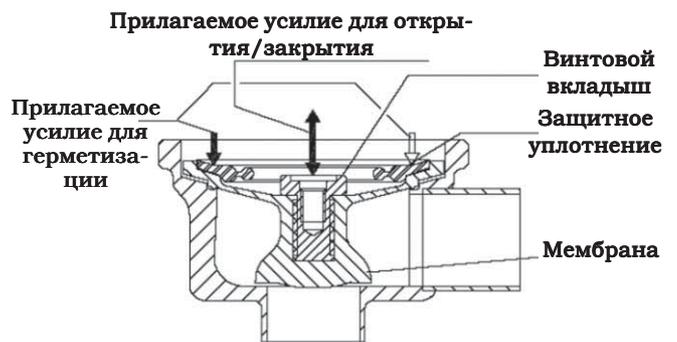
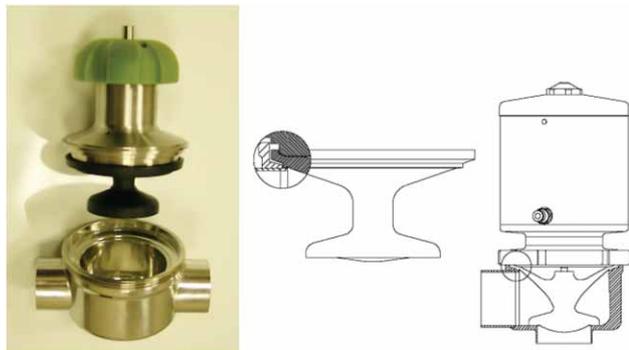


Производителями мембранных вентилях являются всемирно-известные компании, такие как: **Georg Fisher**, Швейцария; **Gemu, Burkert**, Германия; (мембранные вентили из полимерных материалов и нержавеющей стали); **AGRU**, Австрия, **IBG**, Голландия; **FIP**, Италия (мембранные вентили из полимерных материалов).

Мембранные вентили вышеперечисленных производителей имеют много общего в своих конструктивных особенностях (см. рисунок ниже).



Несколько другую, запатентованную конструкцию имеют мембранные вентили шведской компании **NovAseptic AB**, обладающие улучшенными гидродинамическими характеристиками и обеспечивающими максимальную герметичность и отсутствие застойных зон. В отличие от других фирм-производителей мембрана вентиля непосредственно покрывает шток привода. Для обеспечения герметичности и отсутствия застойных зон используются дополнительные конструктивные особенности (см. рисунки ниже).



При правильном проектировании систем предварительной подготовки, получения, хранения и распределения воды для фармацевтических целей в соответствии с GMP и качество получаемого продукта (воды очищенной и воды для инъекций) будет отвечать самым высоким требованиям, а технологический процесс водоподготовки успешно аттестован.

Специалисты ЗАО «НПК Медиана-Фильтр» в каждом конкретном случае предлагают оптимальные решения по выбору систем распределения и использованию запорно-регулирующей арматуры ведущих производителей с учетом возможностей действующего или поставляемого технологического оборудования.

## в фармацевтическом производстве



НПП «Технофильтр» - ведущий отечественный разработчик мембранных технологий в области микрофилтрации жидкостей и газов. Единственный производитель мембранных фильтрующих элементов патронного типа в России и СНГ. Наши партнеры - более 50 предприятий фармацевтической индустрии.

### Производит и поставляет

Мембранные фильтрующие элементы от 0,1 до 3 мкм:

- ♦ Патронные картриджи (гофрированные)
- ♦ Капсулы
- ♦ Диски диаметром от 13 до 293 мм

Глубинные фильтрующие элементы от 1 до 100 мкм

Фильтродержатели и филтрационные установки различных модификаций.

### Области применения

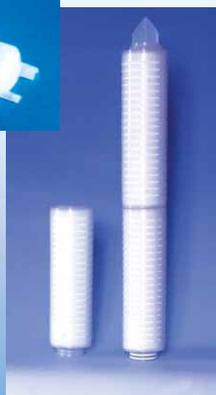
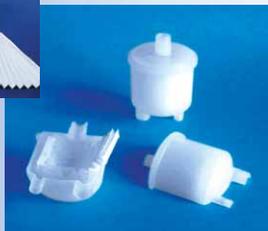
Предварительная, тонкая, осветляющая и стерилизующая филтрация

- ✓ Лекарственных препаратов
- ✓ Белковых препаратов крови
- ✓ Культуральных и бактериальных сред
- ✓ Инфузионных и стандартных растворов для инъекций
- ✓ Водных и спиртовых растворов
- ✓ Витаминных и галеновых препаратов
- ✓ Масляных растворов и биопрепаратов
- ✓ Технологического воздуха, газов, пара и воды

Вся продукция сертифицирована для медицинской промышленности

### Работая с НПП «Технофильтр», Вы получаете:

- ✓ Широкий ассортимент при выборе продукции.
- ✓ Наилучшее соотношение «цена-качество».
- ✓ Минимальные сроки поставки.
- ✓ Квалифицированное решение вопросов филтрации.
- ✓ Быстрый и профессиональный сервис.



ТЕХНОФИЛЬТР, ООО НПП,

600016, Россия, г. Владимир, ул. Б. Нижегородская, 77  
Т/ф. (0922) 23-48-47, 27-63-37. Т. (0922) 31-28-38, 27-62-86  
E-mail: [technofilter@mail.ru](mailto:technofilter@mail.ru) Internet: [www.technofilter.ru](http://www.technofilter.ru)



ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
"НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ  
МЕДИАНА-ФИЛЬТР"

## Системы предварительной подготовки, получения, хранения и распределения воды для фармацевтических целей

- ▶ КОМПЛЕКСНЫЕ СИСТЕМЫ ВОДОПОДГОТОВКИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GMP
- ▶ ОБРАТНООСМОТИЧЕСКИЕ УСТАНОВКИ СЕРИИ УВОИ-"М-Ф" для получения воды очищенной и воды для инъекций
- ▶ МНОГОКОЛОНОЧНЫЕ ДИСТИЛЛЯЦИОННЫЕ УСТАНОВКИ ВЕДУЩИХ ЕВРОПЕЙСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
- ▶ НАКОПИТЕЛЬНЫЕ ЕМКОСТИ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
- ▶ ТРУБОПРОВОДЫ И ЗАПОРНО-РЕГУЛИРОВОЧНАЯ АРМАТУРА ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И НЕРЖАВЕЮЩЕЙ СТАЛИ ASTM ТИП 316 L
  - индивидуальный подход к проекту
  - модернизация и автоматизация действующих систем
  - поставка комплектующих и расходных материалов
  - конкурентноспособные цены и гибкая система оплаты
  - сервисное обслуживание и техническое сопровождение

