ПРОВЕДЕНИЕ РИБОФЛАВИНОВОГО ТЕСТА ДЛЯ ВАЛИДАЦИИ МОЙКИ/ОЧИСТКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

RIBOFLAVIN TEST FOR WASHING/CLEANING VALIDATION OF PROCESS EQUIPMENT

А.К.Рыбаков, начальник испытательной лаборатории, (ORCID: 0000-0002-2463-0491), М.К.Ветрянщиков*, инженер-конструктор, (ORCID: 0000-0002-0195-8750), А.В.Господинов*, генеральный директор, (ORCID: 0000-0003-1945-2886) / asep5858815@gmail.com*

A.K.Rybakov, Head of Testing Laboratory, (ORCID: 0000-0002-2463-0491), M.K.Vetryanshchikov*, Design Engineer, (ORCID: 0000-0002-0195-8750), A.V.Gospodinov*, Director General, (ORCID: 0000-0003-1945-2886)*

DOI: 10.22184/1993-8578.2020.13.2.144.147

Получено: 16.03.2020 г.

Статья посвящена валидации процедур мойки/очистки технологического оборудования в соответствии с руководством VDMA "Riboflavin test for low-germ or sterile process technologies". Представлено оборудование для его проведения KIT ASEPTICA RFT VDMA.

The article is devoted to the validation of process equipment washing/cleaning procedures in accordance with the VDMA manual "Riboflavin test. Equipment for its performance KIT ASEPTICA RFT VDMA" is presented.

ВВЕДЕНИЕ

В современных высокотехнологичных отраслях науки и промышленности: фармации, биотехнологии, нанотехнологии, материаловедении – используются сложные, дорогие и, нередко, уникальные технологическое оборудование и установки. После проведения работ навыки, полученные при работе над одним продуктом, используются при создании

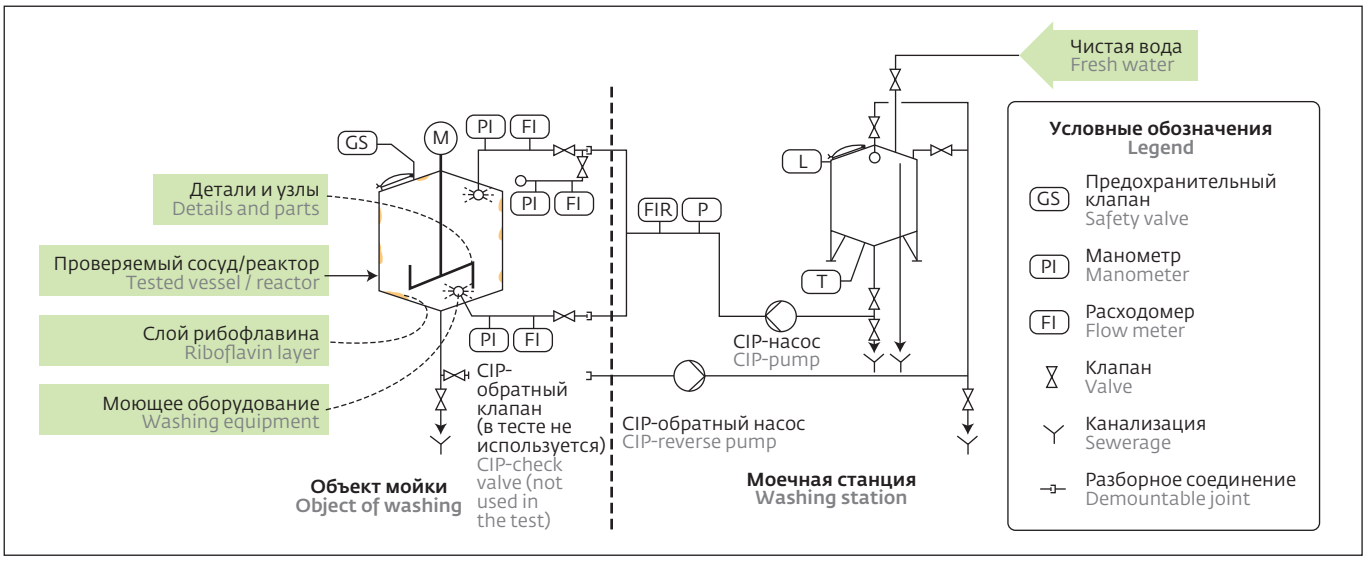

Рис.1. Схема установки для проведения флуоресцентного теста

Fig.1. Fluorescence test diagram

° ООО «ВАЛИДАЦИОННАЯ ЛАБОРАТОРИЯ АСЕПТИКА» / LLC «VALIDATION LABORATORY ASEPTICA».

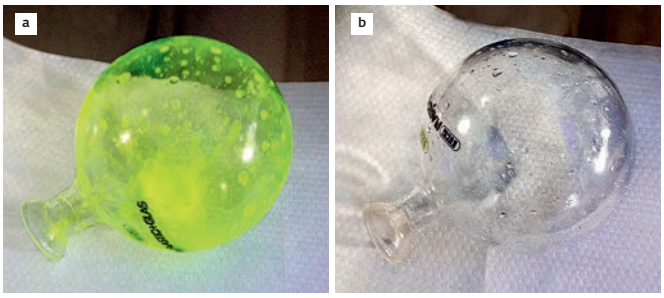

Рис.2. Колба ротационного испарителя с рибофлавиновым раствором при дневном (a) и ультрафиолетовом свете (b) после очистки

Fig.2. Flask of a rotary evaporator with riboflavin solution in daylight (a) and ultraviolet light (b) after cleaning

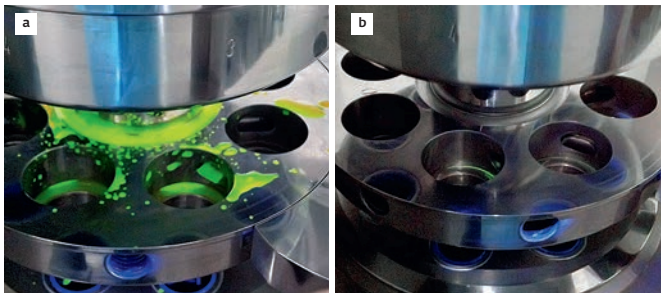

Рис.3. Таблетпресс после обработки тестовым раствором при дневном (a) и в ультрафиолетовом свете (b) после проведения очистки

Fig.3. Tabletpress after treatment with a test solution in daylight (a) and in ultraviolet light (b) after cleaning

следующего. При этом аппарат или установка должны быть отмыты от следов предыдущего вещества. Для этого разрабатывают процедуры мойки/очистки технологического оборудования, конструируются CIP/SIP-системы. Но как подтвердить, что аппарат отмыт и процедуры мойки/очистки эффективны, а CIP/SIP-установки работают надлежащим образом?

МЕТОДОЛОГИЯ

Наилучший образец нормирования процедур мойки/очистки разработан в фармацевтической промышленности [1–6], поскольку попадание сильнодействующего вещества из одного лекарственного препарата к другому недопустимо. Подразделение по асептическим процессам немецкой Ассоциации Verfahrenstechnische Maschinen und Apparate разработало универсальное Руководство по проведению рибофлавинового теста для валидации процессов мойки/очистки в фармацевтической, пищевой, биотехнологической и других отраслях.

На внутреннюю поверхность технологического оборудования или аппарата наносится рибофлавин и проводится мойка/очистка по утверждаемой методике (рис.1).

Валидация очистки заключается в проверке процедур очистки оборудования. Критичным является наличие трудно очищаемых участков на поверхности оборудования.

Принцип метода рибофлавинового теста основан на том, что рибофлавин флуоресцирует в УФ-диапазоне света, и эта флуоресценция видна даже при незначительном количестве следов рибофлавина.

Предварительно проводится визуальный осмотр поверхности оборудования при освещении УФ-лампой для предварительного обнаружения критических участков. В случае флюоресценции, критические участки фотографируются и проводится очистка оборудования перед нанесением тестового раствора.

На поверхность оборудования, подлежащего очистке, при помощи распылителя наносят

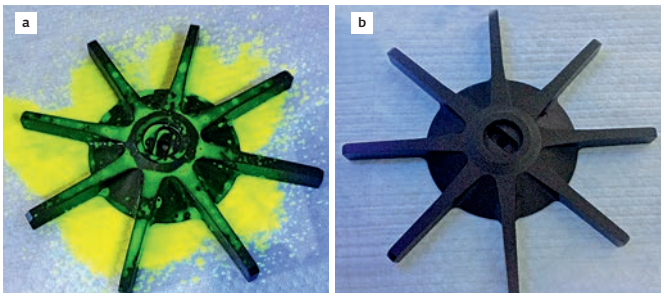

Рис.4. Звездочка ворошителя таблетпресса с рибофлавиновым раствором при дневном (a) и ультрафиолетовом свете (b) после очистки

Fig.4. Tabletpress agitator sprocket with riboflavin solution in daylight (a) and ultraviolet light (b) after cleaning

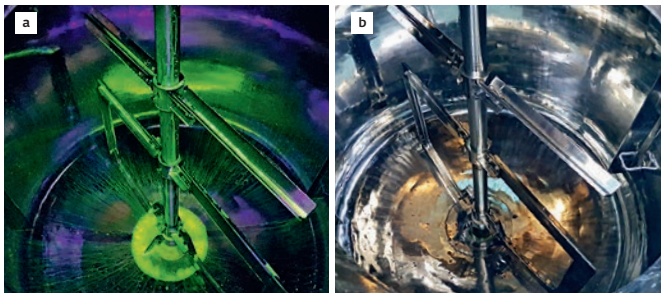

Рис.5. Внутренняя поверхность реактора (Реактор 2000 л, IPEC, Индия) после нанесения тестового раствора (a) и после проведения очистки (b)

Fig.5. The inner surface of the reactor (2000 L Reactor, IPEC, India) after applying the test solution (a) and after cleaning (b)

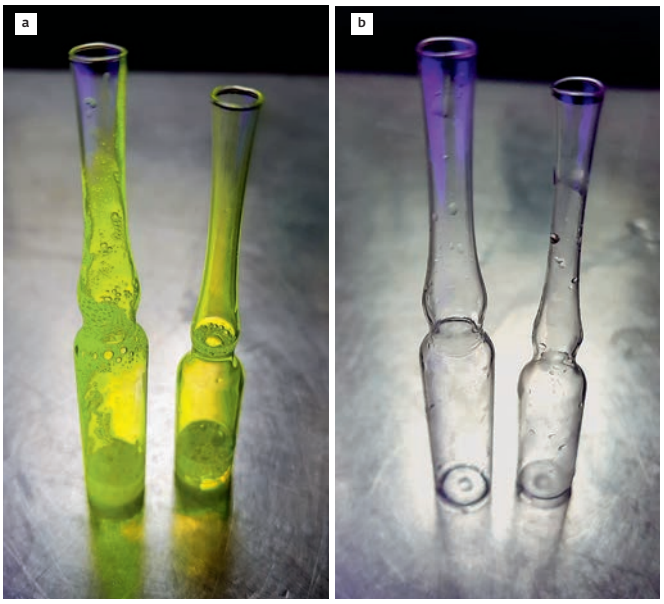

Рис.6. Ампулы с раствором рибофлавина при дневном (a) и ультрафиолетовом свете (b) после очистки
Fig.6. Ampoules with riboflavin solution in daylight (a) and ultraviolet light (b) after cleaning

тестовый раствор таким образом, чтобы вся поверхность была полностью смочена. Используется тестовый раствор следующего состава: рибофлавин – 0,05 г, гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) – 1,25 г, вода очищенная – 250 мл. Освещают поверхность УФ-лампой при выключенном свете, затемненном помещении и фотографируют поверхность. Не дожидаясь полного высыхания поверхности проводят очистку поверхности оборудования согласно стандартной операционной процедуре (СОП). После окончания очистки осматривают поверхность при УФ-освещении и фотографируют. Испытание проводится на трех последовательных циклах очистки. Результат считается положительным, если после очистки поверхность визуально чистая и отсутствует свечение в УФ-свете. Все результаты фиксируются и заносятся в протокол валидации мойки/очистки оборудования, и прилагаются фото в УФ-свете после нанесения рибофлавина и после выполнения процедуры (рис.2–5).

Валидация очистки. Рибофлавиновый тест – примеры проведения RFT технологического оборудования на разных предприятиях.

Для проведения теста в соответствии с требованиями VDMA нашими специалистами разработан комплект приспособлений для рибофлавинового теста KIT ASEPTICA RFT VDMA (рис.8), который содержит все необходимые аксессуары для проведения испытаний.

На рис.9 показана статистика по результатам проведения рибофлавинового теста на фармацевтических предприятиях в 2019 году.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процедуры очистки технологического оборудования должны быть проведены в соответствии с СОП-3.1-СО-89 р. "Порядок очистки, дезинфекции и стерилизации системы приготовления инъекционных, растворов". Из рис.9 видно, что на фармацевтических предприятиях, где работают опытные

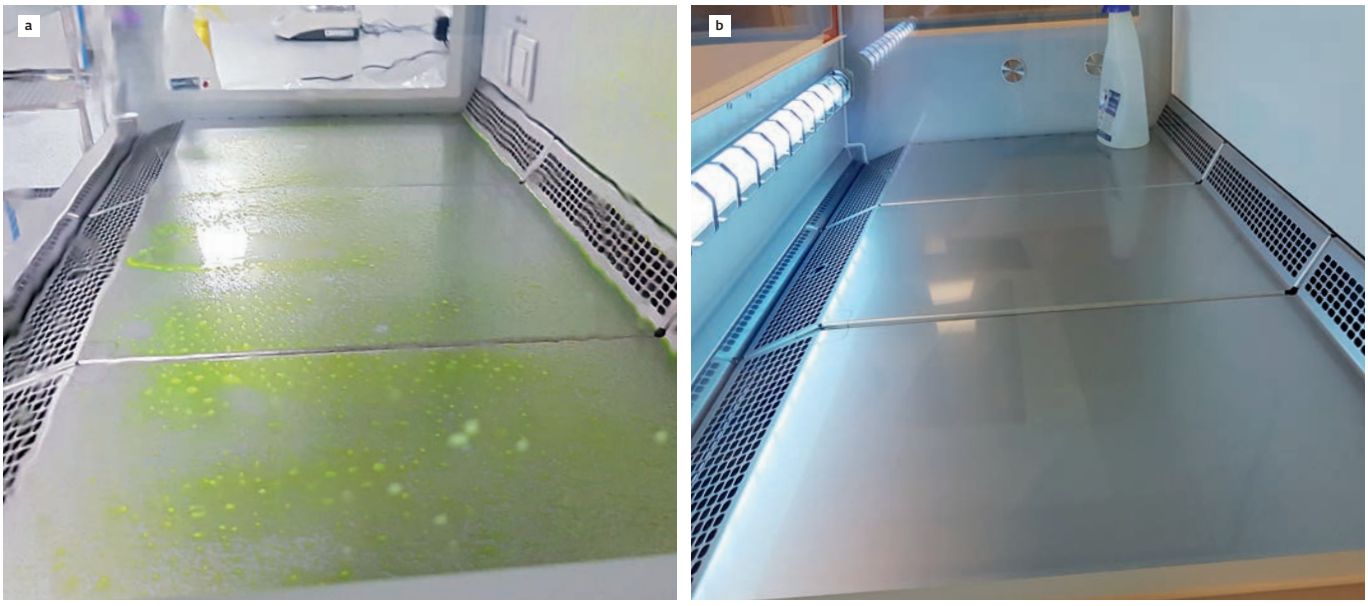

Рис.7. Валидация мойки/очистки рабочей камеры ламинара
Fig.7. Validation of washing / cleaning the laminar working chamber

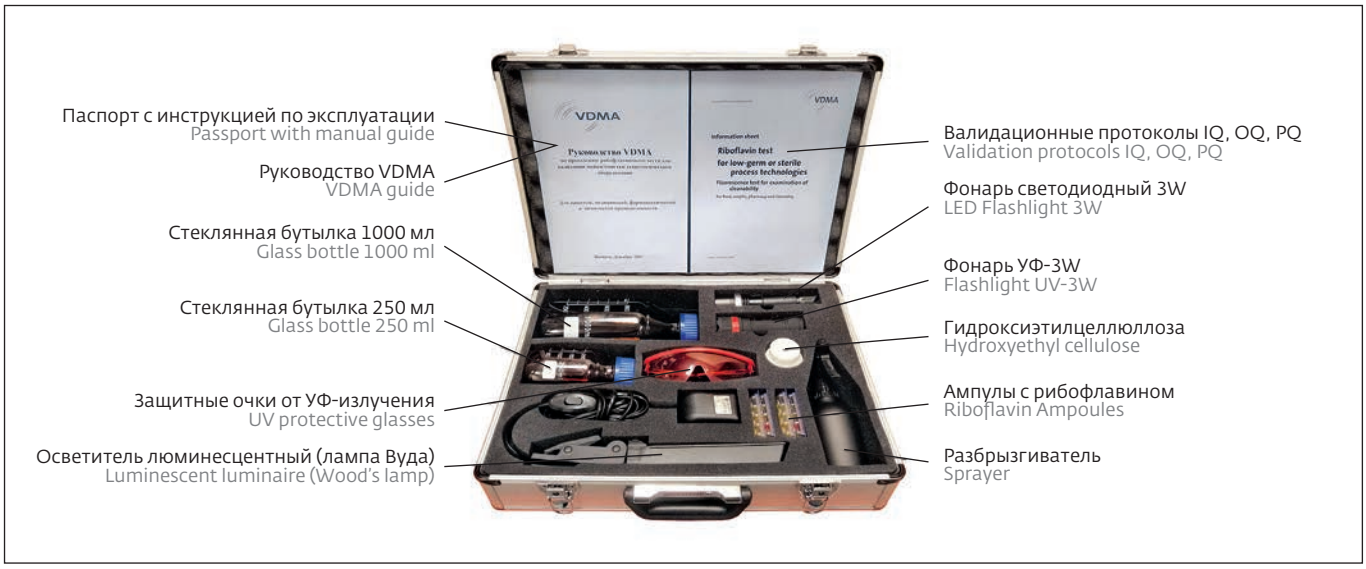

Рис.8. Комплект приспособлений для рибофлавинового теста KIT ASEPTICA RFT VDMA
Fig.8. KIT ASEPTICA RFT VDMA riboflavin test kit

технологи, хорошо укомплектованы службы качества, существуют проблемы с процедурами и оборудованием для мойки/очистки. В этих ситуациях KIT ASEPTICA RFT VDMA – удобный и недорогой инструмент для решения такого рода проблем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GMP, Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 года № 916 (ред. от 18.12.2015) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики".
2. МУ 64-04-001-2002. Методические указания "Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения".
3. PIC, Recommendation on Cleaning Validation, Document PI 006-2, Geneva, Switzerland.
4. FDA, "Guide to inspection of Validation of Cleaning Processes" 1993.
5. Active Pharmaceutical Ingredients Committee – Guide to Cleaning Validation in API Plants-September 1999.
6. ГОСТ Р ЕН 12296-2009. Биотехнология. Оборудование. Методы контроля эффективности очистки.
7. Riboflavin test for low-germ or sterile process technologies руководство VDMA 2007.

Рис.9. Статистика выявляемых отклонений при проведении RFT
Fig.9. RFT Abnormality Statistics