

# Приборы для проверки целостности фильтроэлементов в фармацевтическом производстве

**В современном производстве самых разнообразных фармацевтических продуктов используются биотехнологические методы. При этом, как правило, предпочтительно проводить стерилизацию продукта путем нагрева в конечной емкости. Однако, при производстве термически нестойких продуктов такое завершение технологического цикла в большинстве случаев невозможно. Поэтому сейчас во многих фармацевтических процессах производители отдают предпочтение стерильной фильтрации, как способу холодной стерилизации. Очень важную роль при этом играет прибор для проверки целостности фильтроэлементов. Он определяет, может ли используемый фильтр выполнять свою задачу или уже выполнил. Какие требования предъявляются к современным приборам для проверки целостности фильтроэлементов?**

Согласно действующим нормативным требованиям на производстве стерильный фильтр должен проверяться на целостность в рабочем порядке. При этом рекомендации европейских и американских нормативных документов несколько отличаются. Требования согласно документа FDA рекомендуют проведение теста на целостность только после проведения фильтрации (Post-Use), в то время как согласно дополнения №1 по EG GMP целостность стерильного фильтра должна проверяться «по

соответствующей методике перед и непосредственно после каждого использования». Для обеспечения безопасности производства проверка фильтра после использования безусловно необходима. Также целесообразно по экономическим соображениям проверять целостность и пригодность фильтроэлемента прежде, чем в процессе производства фильтр начнет контактировать с очень дорогим продуктом – то есть проводить тест до использования.

## Методика проведения теста на целостность – история и современность

Способ тестирования фильтроэлемента на целостность зависит, прежде всего, от материала мембраны. Для гидрофильных фильтров наиболее распространенными являются тест прямого потока (Forward Flow Test (FF)), который также называется Diffusive Flow Test, и тест точки пузырька (Bubble Point Test (BP)). Оба теста могут проводиться с использованием специальных жидкостей для смачивания (чаще всего это смесь спирта и воды), которые также применяются и для гидрофобных фильтров. Тест на проникновение воды – Water Intrusion

Test (WIT), с помощью которого могут тестироваться гидрофобные фильтры, используется без применения органических растворителей, в частности, перед использованием фильтра.

Важным условием теста прямого потока (FF) и теста точки пузырька (BP) является полное смачивание фильтрационной мембраны. Обычно в качестве жидкости для смачивания можно использовать воду, смесь воды и алкоголя, или сам фильтруемый продукт.

Тест точки пузырька (BP) является самым старым методом проверки на целостность. Раньше он использовался как визуальный тест для грубых фильтрационных мембран. Возможные дефекты в фильтре определялись визуально при наблюдении цепи пузырьков, поступающих из фильтрационной мембраны на поверхность. Общепринятый способ проверки микропористых фильтров в установленном состоянии сегодня проводится иначе. Тестовое давление, которое подается на тестируемую смоченную мембрану, повышается постепенно, при этом поток воздуха через мембрану для каждого значения давления заранее определен. В момент, когда давление достигает значения, при котором оно превышает капиллярные силы самых больших пор в фильтре, измеряемый поток воздуха непропорционально возрастает. Измерительным прибором это явление отмечается как давление пузырька (Bubble Point).

Таким образом, тест точки пузырька (BP), проводимый в настоящее время, основан на выявлении больших пор среды пор, распределенных по мембране.

В отличие от визуального теста, проводимого ранее для грубых мембран, который в достаточной мере мог выявить только отдельные дефекты, такое определение дефектов, или больших пор, негативно влияющих на улавливающую спо-



Рис. 1. Прибор Palltronic Flowstar XC с прибором считывания штрих-кодов – преимущества использования благодаря простым вспомогательным средствам ввода данных и интуитивному интерфейсу

способность микропористого фильтра, на современном уровне является недостаточным. По этой причине многие производители фильтров рекомендуют при проверке целостности фильтроэлементов пользоваться не только одним тестом точки пузырька (BP).

Тест прямого потока (FF), который является сравнительно новым способом, проводится при постоянном тестовом давлении ниже давления пузырька (Bubble Point). В результате разницы давления на поверхности мембраны используемый для теста газ проникает через смоченную мембрану, причем тестовым прибором измеряется величина диффузионного потока. Возможные дефекты повышают величину этого потока, так что тест прямого потока (FF) в первую очередь определяет искомые дефекты, и в меньшей степени проводит проверку на наличие больших пор.

Тест на проникновение воды (WIT) по принципу измерения подобен тесту прямого потока (FF). Правда, гидрофобная мембрана не смачивается, а полностью покрывается водой и нагружается давлением. Вода выдавливается из гидрофобной мембраны, однако незначительное количество воды испаряется в условиях повышенного давления на поверхности раздела фаз и проходит сквозь мембрану в виде пара. Этот поток полученного пара измеряется, причем повышенный поток свидетельствует о поврежденной мембране. Повышенный поток вызван дефектами, которые способствуют непосредственному прохождению воды через гидрофобную мембрану.

В фармацевтической промышленности для проведения теста на целостность, как правило, используются полуавтоматические приборы (рис. 1, 2). При приобретении нового прибора, наряду с его стоимостью, важно учесть и ряд других критериев, которые в значительной степени влияют на выбор.

### Легкость в эксплуатации приборов (простота в управлении)

Важным критерием эффективного и надежного использования прибора для проведения теста на целостность является простота в управлении, как для квалифицированного персонала, так и для пользователя

с недостаточным уровнем квалификации. Логичная последовательность в функциях управления системы для оператора значительно облегчает пользование прибором. Кроме того, современные приборы позволяют сохранить результаты тестирования отдельных фильтров, а в дальнейшем, при необходимости, эти результаты можно легко вызвать из памяти. У пользователя должна быть возможность просматривать результаты тестов с самого начала тестирования, поскольку тестирование и работа с неправильными параметрами может привести к нежелательным последствиям для производства. В этом отношении прибор для считывания штрихкодов Barcode Reader в значительной степени облегчает работу. Это устройство ускоряет ввод данных о фильтре и одновременно снижает риск введения ошибочных показаний.

Задача прибора для проверки целостности фильтров заключается в проверке установленных на производстве фильтров различных производителей. Типичными параметрами теста прямого потока (FF) и теста на смачивание (Wasserintrusionstest) является измерение тестового давления и граничного/предельного давления потока, а при тесте пузырька (BP) – определение минимально допустимого давления точки пузырька (Bubble Point). Если от прибора требуется измерение и других параметров, то необходимо учитывать, что эти параметры и их влияние на конечный результат измерения известны только производителю прибора.

### Точность измерения и документация

Точность измерения в значительной степени определяет конечные результаты измерения, которые пользователь может получить и определить только путем калибровки. С точки зрения измерения, прибор для измерения целостности фильтроэлементов точно определяет потоки, проходящие при определенном давлении через мембрану. Для всех приборов измерение давления откалибровано стандартным образом, что важно для установки тестового давления. Поскольку при тесте прямого потока (FF) и при тес-



Рис. 2. Прибор Palltronic AquaWIT – прибор для проведения теста на целостность с полуавтоматическим заполнением. Опорожнение и сушка гидрофобных фильтров

те на проникновение воды (WIT) измеряются величины потоков, в качестве калибровки для нее используются базовые значения потока (ссылки из баз данных). Характерно, что тест точки пузырька (BP), как самый старый тест, избежал калибровки, поскольку для него не существует необходимых базовых средств контроля.

Наряду с собственно функцией тестирования при проведении теста на целостность, исключительно важное значение имеет также сохранение результатов тестирования. При этом приборы для тестирования должны полностью регистрировать данные, которые были введены для проведения тестирования. Это же касается и результатов измерений. Поразительно, но данное условие не является обязательным для всех коммерческих приборов, представленных на рынке. Кроме того, необходимо наряду с обязательно проведенными тестами также регистрировать и документировать ошибочные или прерванные тесты, которые обозначались бы определенными сигналами ошибки. Только таким образом можно рационально планировать и проводить дальнейшие действия.

Документация, содержащая результаты тестирования, может быть представлена как в печатной, так и в электронной форме, причем по-

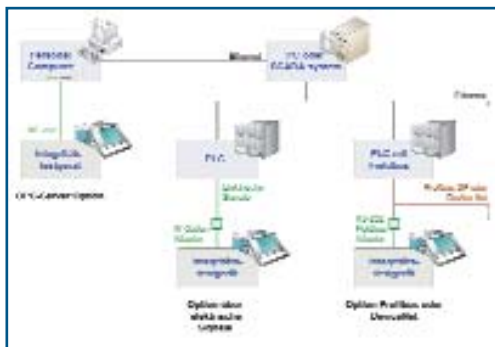


Рис. 3. Автоматизація або передача даних при допомозі різних технологій – через кабельне або безпроводне підключення

слідня грає все більш важливу роль. Особливо слід звернути увагу на взаємозв'язок і надійність даних. Це ж оговаривається і в існуючих вимогах, стосуються збереження даних, що докладно описано в пункті 21 Кодексу (інструкції) федеральних нормативів (Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11).

Необхідна нормативна документація обмежується не тільки протоколами тестування, але і містить супровідну документацію для приладу. До неї належать керівництва по експлуатації, документація, що містить технічну специфікацію приладу і стосуються до неї кваліфікаційні тести. В разі необхідності користувач на фармацевтичному виробництві повинен

вміти звертатися до стандартної документації виробника приладу. Таким чином, якщо серійний прилад класифікований за стандартами GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice), категорія 3, то це вимагає з боку обслуговуючого персоналу дотримання вимог URS (специфікація технічних вимог для користувача – User Requirements Specification) і наявності свідчення, що підтверджує дотримання цієї специфікації. Тут також допускається звернення до загальної документації виробника приладу.

### Підключення до автоматичних систем/інтеграція в систему

Сучасні прилади для перевірки цілісності можуть бути підключені до автоматизованих процесів, при цьому управління ними може здійснюватися за допомогою загальної віддаленої системи управління процесом. В цьому випадку вибір двохсторонньої комунікації вважається вигідним фактором, оскільки системою управління за допомогою пристрою Profibus здійснюється передача команд, введення параметрів в прилад і отримання результатів. В сучасному виробництві особливо важливу роль грає супутнє обладнання – підключення і прилади, що пов'язані з самим процесом тестування на цілісність пов'язані лише косвенно. В сучасних приладах для перевірки на цілісність біль-

ше значення грає підключення до мережі – по кабелю або безпроводним способом (рис. 3).

### Висновок

Важливим моментом при виборі приладу для перевірки цілісності фільтрувальних елементів є простота і надійність проведення самого тесту на цілісність для отримання однозначних результатів тестування високої точності. Це забезпечується в багатьох випадках завдяки точній документації і валидації з боку виробника приладу. Можливість гнучкого підключення даних приладів до електронної системи управління, збору і контролю даних в майбутньому буде набувати все більш важливого значення. ■

### Автори:

**Michael Kradolfer**  
Marketing Manager  
Pall GmbH Life Sciences Basel  
BioPharmaceuticals Central Europe  
Tel. +41/61/638-39-35  
Tel. +41/61/638-39-40  
michael.kradolfer@europe.pall.com

**Dr. Rolf Jaenchen**  
Technischer Direktor  
Pall GmbH Life Sciences Dreieich  
BioPharmaceuticals Central Europe  
Tel.: +49/6103/307-125  
Fax: +49/6103/307-295  
rolf.jaenchen@europe.pall.com

www.pall.com



## Інтер Технолоджі Компані, ТОВ



ТОВ «Інтер Технолоджі Компані» є офіційним дистрибутором продукції фірми Pall GmbH в Україні для харчової та фармацевтичної галузей промисловості. Поставляє фільтраційне та технологічне обладнання, компоненти зі складу в Києві.

### Напрямки нашої діяльності:

#### Фільтрація рідин, газів, пари.

Картриджні фільтри, фільтрувальні модулі, диски, капсули, картон та касети для тангенційної фільтрації. Корпуси фільтрів. Фільтраційні системи.

#### Технології попередньої, стерильної, тангенційної, противірусної фільтрації та ультрафільтрація.

#### Одноразові системи фільтрації.

#### Фільтраційні матеріали.

Силікагель, кізельгур, целюлоза, активоване вугілля

#### Прилади серії Palltronіc для тестування фільтрів та їх сервісне обслуговування.

#### Промислова хроматографія.

#### Трубопровідна арматура фірми Sudmo.

#### Пароконденсатні пристрої та арматура фірми Spirax Sarco.

#### Миючі та дезінфікуючі засоби ТМ Інтеклін.

#### Лабораторне обладнання та сервіс.

#### Інжиніринг, монтаж, автоматизація.

пр-т Правди, 35,  
м.Київ, Україна, 04108  
төл.(044)502-27-73, 227-20-71,  
төл./факс (044)501-19-95.  
E-mail: info@inteco.net.ua  
Web: www.inteco.net.ua