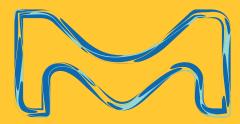


испытание лекарственных препаратов на стерильность и апирогенность





The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Millipore®

Preparation, Separation, Filtration & Testing Products

испытание на стерильность нормативные требования



≻cGMP

• "Для каждой партии продукта, который должен быть стерильным и/или апирогенным, следует проводить соответствующие лабораторные испытания для установления соответствия продукта данным требованиям" 21CFR211.167 (a)

> European Pharmacopoeia

• "Тест применяется к субстанциям, препаратам или веществам, которые, согласно Фармакопее, должны быть стерильными."

≻ΓΦ **PΦ** XII

• "Лекарственные средства для инъекций и инфузий, глазные капли, мази, пленки и другие препараты и субстанции, в отношении которых имеются соответствующие указания в документации, должны быть стерильными, то есть не содержать микроорганизмов"

≻ΓΦ **P**Φ **XIV**

" ...испытания на стерильность различных лекарственных средств (ЛС)..., которые в соответствии с нормативной документацией или фармакопейными статьями должны бытьстерильными"



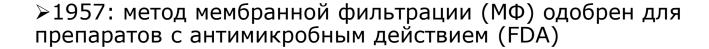
испытание на стерильность особенности

- ≻Тест на наличие/отсутствие
- ≽Вирусы и микоплазма не обнаруживаются
- ≽Длительный период инкубации: 14 суток
- ▶Основан на способности микроорганизмов к росту
- ▶Предлагаются только 2 среды для обнаружения всех бактерий, дрожжей и плесеней
- ≻Разрушающий тест
- ▶Вероятностный характер теста:
- Статистически несостоятельный, не репрезентативный, особенно при небольшом объеме упаковки
- Проблема однородности лота: лот продукта считается однородным, если он приготовлен таким образом, что риск контаминации для всех его составляющих одинаковый.
- Вероятность обнаружения микроорганизмов повышается с увеличением их числа в образце и варьирует в зависимости от способности к росту у разных видов микроорганизмов.

ВАЛИДИРОВАТЬ И ПРОВОДИТЬ ТЕСТ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ В УСЛОВИЯХ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ ПОЛУЧАТЬ НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫЕ ДАННЫЕ.

немного истории...

▶1932: первое описание испытания на стерильность: прямой посев – 2 среды, 5 суток инкубирования (BPh)



- ➤ 1966: метод МФ усовершенствован использованием гребенки (FDA). Использование промывных растворов
- ▶ 1974: Замкнутая система Steritest (Millipore)
- ➤ Начало 80х: первые изоляторы для контроля стерильности (La Calhène)
- > 1983: специальная мембрана (Durapore, Millipore) для антибиотиков
- > 1997: Время инкубации увеличено с 7 до 14 суток













метск міllіроге и испытание на стерильность



1973

- ▶45 лет опыта и превосходства
- 4 -е поколение канистр
- ▶ 15 разновидностей канистр

5 -е поколение насоса Стеритест



2020

Цель:

Упростить процедуру тестирования и добиться максимальной достоверности и воспроизводимости результата



нормативные требования

- ≻Условия проведения
- ≻Питательные среды
- ≽Метод испытаний
- Минимальное количество образца для посева на каждую среду/ Минимальное число образцов для тестирования
- ▶Стерильные растворы (промывные жидкости, растворители и др.)
- ≻Проверка пригодности методики («валидационный тест»): бактериостатическое и фунгистатическое действие препарата
- ≻Наблюдение и интерпретация







испытание на стерильность условия для проведения теста на стерильность

Асептические условия

- Ламинар класса А в помещении класса В
- Изолятор (Iso5)

▶Рабочие условия, в которых проводится испытание, регулярно контролируют соответствующим отбором проб и проведением необходимых анализов

▶Меры предосторожности, принимаемые против контаминации, не должны влиять ни на один из микроорганизмов, которые могут быть обнаружены в ходе испытания. Риск ложного положительного результата!

Риск ложного отрицательного результата!



Испытание на стерильность следует проводить в рабочей зоне с достаточным пространством (PIC/S, 2007)

испытание на стерильность питательные среды – гф рф

Жидкая Тиогликолевая Среда

- Для выявления аэробных и анаэробных бактерий.
- Раствор резазурина натрия как индикатор окисления: если при хранении верхний слой (более 1/3 объема) окрасится в розовый цвет, то среду можно регенерировать нагреванием (только один раз)
- Инкубация при 32.5°C +/- 2.5°C

➤ Жидкая Соево-Казеиновая Среда

- Для выявления грибов и аэробных бактерий
- Инкубация при 22.5°C +/- 2.5°C

или

- Жидкая Среда Сабуро
 - Для выявления грибов
 - Инкубация при 22.5°C +/- 2.5°C

При испытаниях на стерильность ИЛП не рекомендуется использование жидкой среды Сабуро, а только тиогликолевой среды в качестве универсальной с инкубацией при двух температурах.













ИСПЫТАНИЕ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ Стерильные жидкости - USP

0.1% Peptone: source of Carbon & Nitrogen oH 7.1 ± 0.2* maintained osmotic equilibrium (pH prior to sterilization)	Suitable as a general rinse buffer Works well with most samples Suitable as a general rinse buffer	
	_	
1 I Fluid A + 1 ml polysorbate 80 (0,1%) Polysorbate 80: will neutralize some preservatives Peptone: source of Carbon & Nitrogen pH 7.1 ± 0.2* maintained osmotic equilibrium (* prior to sterilization)	 Suitable for testing specimens that contain lecithin or oil Excellent for rinsing sterile pathways of devices Works well with most antibiotics Needed for rinse method testing of Medical Device 	
Beef extract and peptone: provide nutrients for recovery of injured and fastidious microorganisms Polysorbate 80 at a concentration of 10 g/l (1 %) Polysorbate 80: will neutralize some preservatives OH 6.9 ± 0.2 maintained osmotic equilibrium (* prior to sterilization)	 Suitable for testing specimens that contain petrolatum Suitable for oils and oily solutions Excellent for rinsing pathways of Medical Devices Good for "difficult" sample to filter or to dissolve samples 	
3	olysorbate 80: will neutralize some preservatives eptone: source of Carbon & Nitrogen H 7.1 ± 0.2* maintained osmotic equilibrium (* prior to sterilization) eef extract and peptone: provide nutrients for recovery of injured and astidious microorganisms olysorbate 80 at a concentration of 10 g/l (1 %) olysorbate 80: will neutralize some preservatives	

методы: EP, USP, СФ РФ...



- Прямой посев (более 100 лет)
- Мембранная фильтрация (более 50 лет)
 - Открытая система («открытая воронка»)
 - о Замкрытая система





- Метод МФ предписывают для всех случаев, когда позволяет природа продукта
- Проведение негативного контроля

трямой посев



Преимущества

- •Удобен для медицинских устройств
- ■Единственно возможный для нефильтруемых продуктов
- ■Меньше манипуляций, чем при методе«открытой воронки»

<u>Ограничения</u>

- ■Антимикробное действие продукта может подавлять рост
- ■Естественная мутность продукта
- Необходим пересев
- ■Повышенные требования к асептике и валидации
- ■Непригоден для объемов более 100 мл
- Высокий риск ложных положительного и отрицательного результатов

методы испытания мембранная фильтрация



- ▶Мембранная фильтрация предпочтительный метод для испытания на стерильность
- ≻Необходимые условия и спецификация мембранного фильтра для контроля стерильности:
- Размер пор (номинал)- не более 0.45 мкм
- Диаметр фильтра около 50 мм (ГФ 47мм)
- Материал мембраны : Нитрат целлюлозы / ацетат целлюлозы. Специальные фильтры могут быть необходимы для некоторых продуктов, например антибиотиков
- Скорость потока воды в минуту, при давлении 13,5 psi (70 см рт.ст): 55 75 мл (USP 23, ГФ XI)



методы испытания мембранная фильтрация: открытая система

Открытая система



Риски

Открытая система связана с рисками ложных результатов: как положительных...



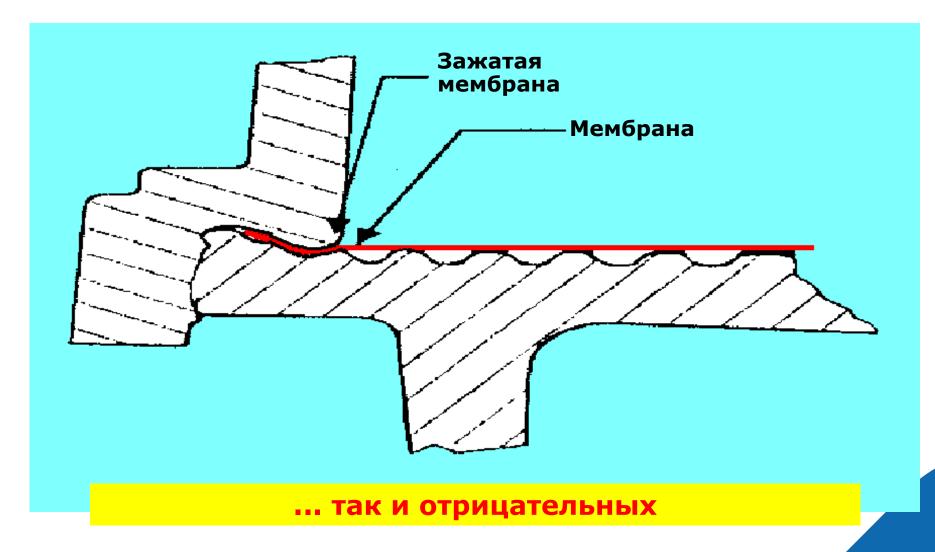






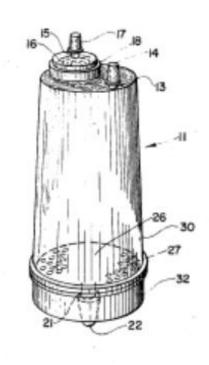
методы испытания

Мембранная Фильтрация: открытая система





методы испытания закрытый метод: система стеритест





Принцип: образец должен быть изолирован от внешней среды во время фильтрации и инкубации

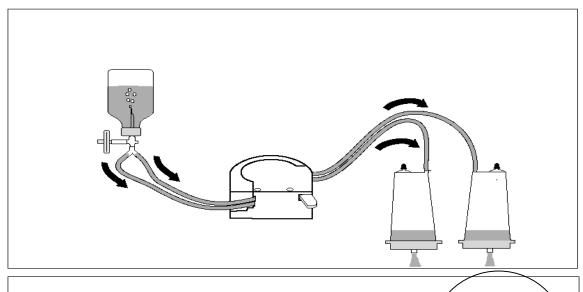
WETHOD AND APPARATUS FOR MEMBRANE FILTER STERILITY TESTING »

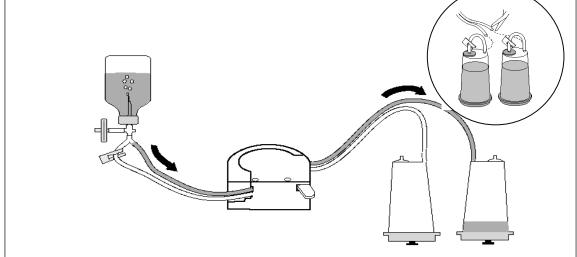




методы испытания Закрытый метод: система Стеритест













Методы испытания Закрытый метод: Система Стеритест



- > Рекомендован Фармакопеями
- > Уменьшает риск ложных результатов
- Фильтрация под давлением болееэффективна, чем вакуумная
- > Стерильная и готовая к использованию
- Позволяет отбирать продукт тем же образом, что и в реальных условиях применения.

Система Steritest™

полное решение для испытания на стерильность



Среды & Растворы



Сервисное обслуживание

Канистры

Протокол валидации & Сервис по валидации



MERCK

Steritest" Symbio Pump

M

Разработка метода Обучающие семинары Тренинги





Millipore®







Оборудование & Аксессуары

















насосы steritest

Семейство Steritest™ Symbio





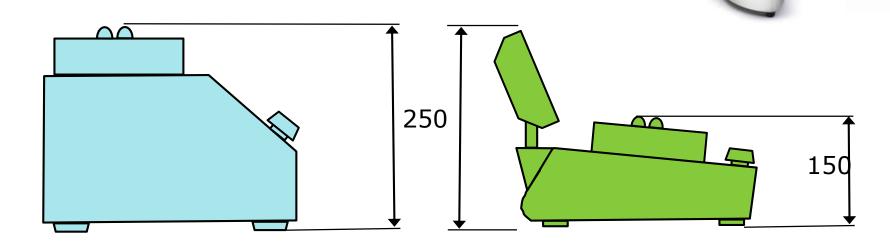
три модели – для разных вариантов установки

	Steritest Symbio LFH	Steritest Symbio ISL	Steritest Symbio FLEX
Основной вариант Альтернатива			
Ламинар			
Изолятор			



низкий профиль – оптимизация рабочего пространсва

Стеритест Симбио в сравнении с Эквиноксом: Высота стала меньше (на 10 см ниже)



- легкая установка трубок в ламинарном шкафу
- улучшенная эргономика (вид контрольной панели стал значительно лучше и кнопка управления доступнее).



Merck

крышка насоса закрывается автоматически – простая и безопасная процедура установк трубок



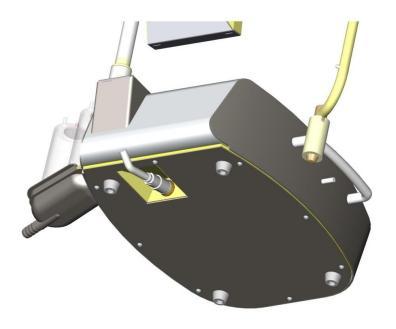
Время закрывания - 7 секунд



отсутствие резьбовых соединений, разъёмов, отверстий – облесчает процедуру дезобработки и повышает её эффективность



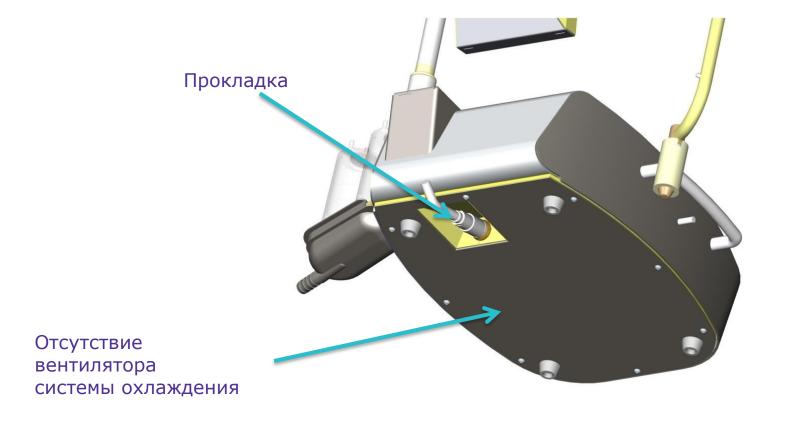






серметичность корпуса – возможность использования в изоляторах

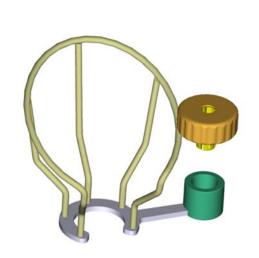
Оборудование для чистых зон: герметичные соединения и пассивный тип охлаждения предохраняют от выброса частиц



MERCK

эргономичный держатель флаконов

- •Легко меняющаяся высота держателя для флаконов
- •Легкая смена положения держателя для флаконов
- •Простота дезобработки











цветной экран

- 4,3 дюймовый (11 cm) цветной LCD экран, с удобным размещением
- Подходит для различного типа ламинарных шкафов
- Легко меняющийся угол обзора (без резьбовых соединений)



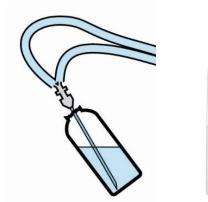




таймер – точность отбора небольших образцов

Наиболее точная работа «функции таймера» на сегодняшний день: небольшие объемы отбираются еще более точно в сравнении с системой Эквинокс.

Уникальный дизайн ротора в дополнение к системе позиционирования самого ротора (впервые появилось на Эквинокс)





Объем: 1,04 мл	Стеритест Эквинокс	Стеритест Симбио
Время переноса	2,45	1,96
	Speed 2 & Timer 1	Speed 2 & Timer 1

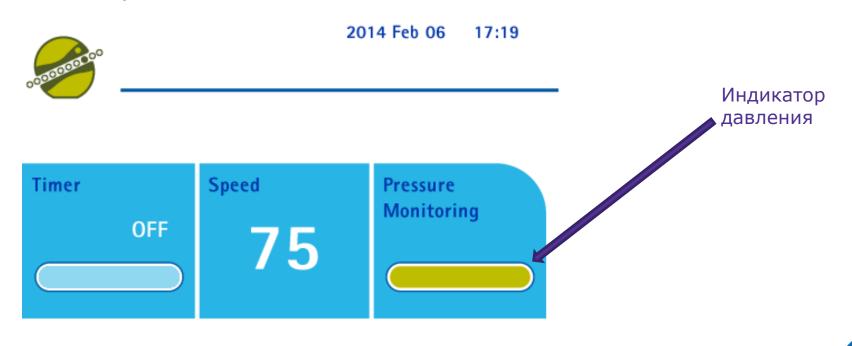
- Воспроизводимость результатов на более высоком уровне
- Уровень безопасности значительно выше (нет дополнительной закачки воздуха)



контроль давления во время проведения анализа – достоверность результата

Усовершенствованная система контроля давления:

- Два режима контроля давления при переносе образца (Pressure Monitoring или Pressure Regulation)
- Легкость смены режимов
- Выбранный режим всегда виден
- Визуальный и звуковой сигналы оповещения

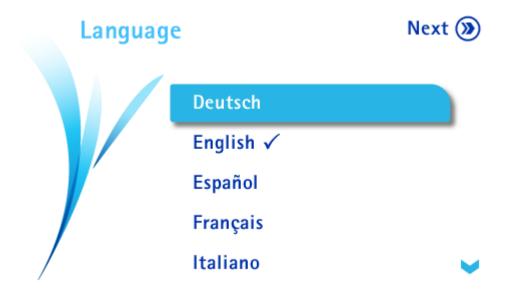




MERCK

выбор языка меню

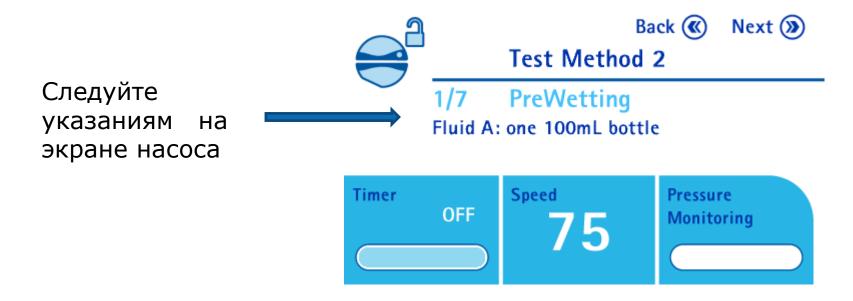
На выбор предоставлены следующие языки: русский, французский, английский, немецкий и др.







режим предустановленного метода (test method mode)



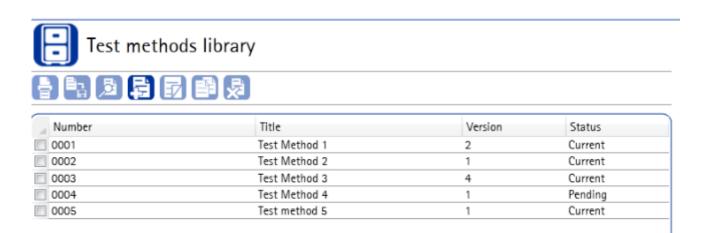
- Экономия времени за счет предустановленных скоростей и значений таймера для каждого из шагов текущего анализа
- Отсутствие отклонений от процедуры испытания



простое по

Библиотека СОПов: можно внести до 250 протоколов, включающих 30 шагов каждый. Легкость переноса посредством USB (или кабелем)







Доступно с сайта Merck
Бесплатно (нужна только регистрация)
Возможен импорт методик из Эквинокс

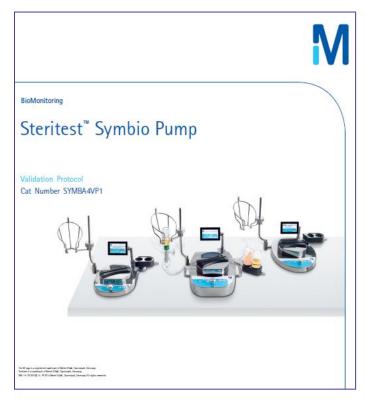




валидационный сервис

Выбор валидационных услуг:

- Стандартный валидационный протокол VMP/IQ/OQ/PQ/FR
- Проведение IQ/OQ на рабочем месте
- Консультации по проведению PQ







дополнительное оборудование для насосов symbio

Устройства, облегчающие процедуру тестирования



Оптимизация рабочего пространства, безопасность оператора

MERCK

ампуловскрыватель steritest



- Независимый от насоса
- Сохраняет рабочую поверхность в чистоте, свободной от осколков стекла и капель образца
- Частицы стекла от ампул собираются в контейнер (до 40 ампул)
- Устойчивое основание

Оптимизация рабочего пространства

держатель для блока управления насоса

Может быть закреплён на ножке ламинара

 Нет необходимости ставить блок в ламинар, на пол или специальный стол

• Самой безопасное для блока место без риска

повреждения







Оптимизация рабочего пространст



держатель мешков

Легко устанавливается на стержень держателя флаконов.

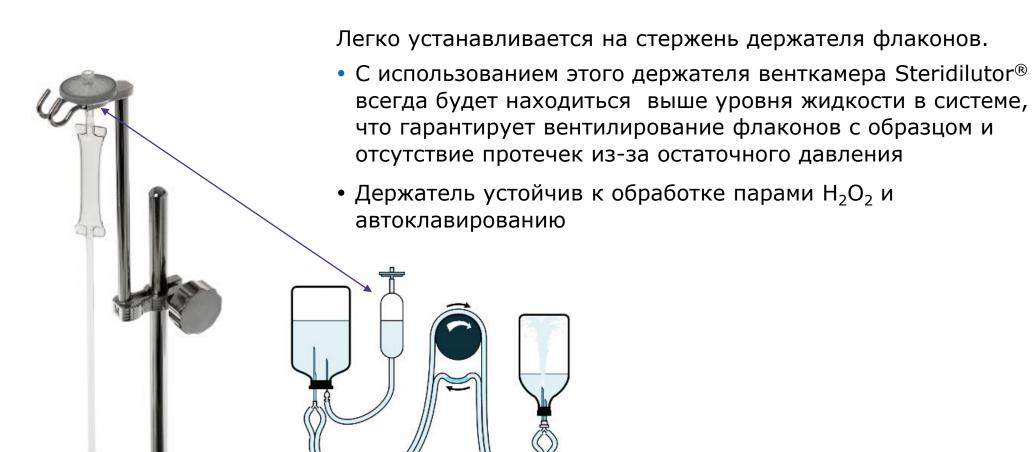
- Появляется дополнительное пространство в ламинаре
- Устойчив к обработке парами H_2O_2 и автоклавированию



Уменьшение риска протечек при растворении/разбавлении образца



держатель венткамеры steridilutor®



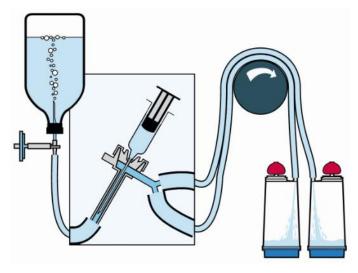


Безопасность манипуляций, стандартизация процедур держатель шприцев



Легко устанавливается на стержень держателя флаконов.

• Облегчает и делает более безопасными для оператора манипуляции со шприцами



Уменьшение риска пролива фильтрата и приостановки испытания



датчик переполнения сборника фильтрата

Легко устанавливается на разные типы контейнеров

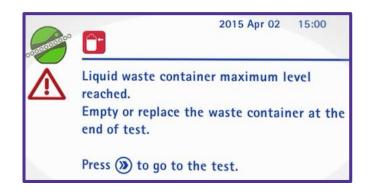


Контейнеры могут быть стеклянными, пластиковыми и непрозрачными



Спокойная уверенность: контейнер для сбора фильтрата обычно располагается внизу – с датчиком нет необходимости проверять уровень жидкости, чтобы избежать её пролива.

!!! ВНИМАНИЕ!!! Безопасность: некоторые жидкости могут быть опасными (радиопрепараты, цитостатики...)





Оптимизация рабочего пространства, безопасность оператора

лотки для канистр steritest и подставка









- •Один пластиковый лоток обеспечивает безопасный перенос и инкубауию 5 канистр
- •Отсутствует риск выпадения канистры из лотка
- •Капли среды остаются в лотке, если из-за неплотно установленных жёлтых заглушек произошла протечка
- Устойчив к обработке парами H₂O₂ и автоклавированию
- •Возможность считывания результатов в 5 канистрах без их извлечения из лотка
- •Экономия пространства
 - Штабелируются, если пустые
 - Отверстия для закрепления в изоляторе



- •Переносная подставка опция для пользователей с большим кол-вом тестов
- •Вмещает 4 лотка (= 20 канистр)
- •Нерж.сталь высокол качества
- •Может использоваться и во время инкубации





Фильтроэлементы steritest

Steritest[™] NEO



система стеритест: фильтроэлементы (канистры) 4 поколения



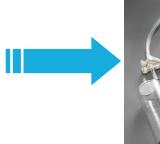














Steritest[™] EZ







Steritest™ зажатая мембрана

Steritest[™]впаянная мембрана



Steritest[™] NEO



Фильтроэлементы Steritest™ NEO Удобно, надёжно, безопасно





Зажимы разного цвета

Предустановленные на трубках зажимы разного цвета, как и черная маркировка одной из трубок, предотвращают ошибки при заполнении канистр средами и упрощают эту процедуру.



Градуировка 25 мл

Дополнительная отметка 25 мл на канистрах Steritest™ NEO делает процесс добавления жидкостей в канистры более точным.



Новый конверт с заглушками

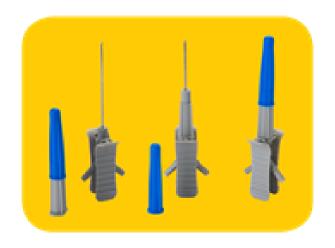
Открыть конверт теперь гораздо проще благодаря нанесённой заранее перфорации. Ножницы не нужны.

Фильтроэлементы Steritest™ NEO Удобно, надёжно, безопасно





Новый дизайн держателя иглы и её защитного колпачка с канавками и выступами, обеспечивает более легкую и безопасную работу с иглой руками в перчатках



Новые защитные колпачки из 2-х частей с цветовой кодировкой для наших LA, AB, SL и PC фильтроэлементов Steritest™ NEO с возможностью выбора короткой (35 мм) или длинной (60 мм) иглы в зависимости от размера контейнера



Новая короткая (20 мм) игла предназначена для очень маленьких упаковок, таких как картриджи или мягкие пластиковые контейнеры, когда вентиляция не требуется. Гораздо безопаснее по сравнению с длинной иглой

Фильтроэлементы Steritest™ NEO Удобно, надёжно, безопасно





Цветовая кодировка на этикетке.

Быстрая идентификация коробок: выбрать коробку с нужными канистрами Steritest™ NEO теперь проще по этикете благодаря рисунку пробоотборного узла и окрашенной полоске, цвет которой соответствует цвету основания канистр.



Снимаемая этикетка

Этикету с коробки теперь можно снять и наклеить в лабораторный журнал, что облегчает работу с информацией.



Маркировка для установки трубок

Маркировка на трубках позволяет точно располагать их при заправке в головку насоса.



Фильтроэлементы Steritest™ NEO



Новые фильтроэлементы Steritest™ NEO не отличаются от предыдущих в отношении следущего:

- Материалов, контактирующих с фильтруемыми жидкостями, например, канистры, мембраны, трубки, иглы, заглушки
- Размеров мембраны и канистры
- Рабочих характеристик устройства (время фильтрации, точка пузырька)
- Процесса стерилизации
- Материалов и размеров первичной упаковки

Такое отсутствие изменений в материалах и рабочих характеристиках фильтроэлементов НЕ требует проведения ревалидации утверждённых методик (СОП). Все кат.номера новых канистр остались прежними!

Фильтроэлементы Steritest™ NEO

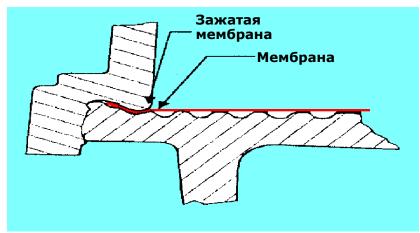


Цвет основания канистры	Тип мембран	Особенности	Применение
	Смешанные эфиры целлюлозы (МСЕ)	Высокая скорость фильтрации (1000 мл/мин воды при 0.69 бар). Используется особая технология ВПАИВАНИЯ мембраны в корпус канистры	Продукты без анти - микробной активности «Легкофильтруемые» растворы (солевые и др.)
	Мембрана Дюрапор (с низкой сорбцией	Используется особая технология ВПАИВАНИЯ мембраны в корпус канистры (исключена возможность сорбции антибиотиков в месте фиксации мембраны). Имеется дополнительное дренажное кольцо в основании канистры (улучшается промывка мембраны)	Антибиотики и продукты с антимикробным действием
	Мембрана Дюрапор (с низкой сорбцией	Все что характерно для красных канистр плюс: •Материал корпуса ГРИЛАМИД (более устойчив к растворителям и ИПМ) •Особое соединение трубки с канистрой (выдерживает большее давление)	•Растворители •Крема •Мази •Растворимые продукты на основе Вазелина

мембранная фильтрация: сравнение зажатого и впаянного

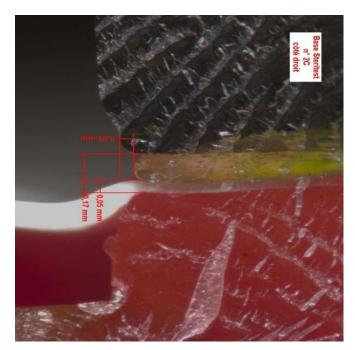






Зажатая мембрана

- Мембрана зажимается между верхней и нижней частями канистры:
 - -капиллярная диффузия
 - -остатки продукта



Впаянная мембрана

- Мембранный фильтр и затем верхнюю часть канистры припаивают к её основанию:
- отсутствие капиллярной диффузии и остатков продукта



фильтроэлементы стеритест правильный выбор



Steritest™ System - KOMINEKCHOE РЕШЕНИЕ ДЛЯ ПОЛНОЙ **YBEPEHHOCTH**



Наш опыт в испытании на стерильность насчитывает более 4D лет с тех пор как в 1971 году мы предложили закрытую систему Sietilesi™ кагарая изменила падхад к конгралю стерильности лекарственных препарагов навсегда.

Мы повышаем стандарты отрасли и создаем инновации, чтобы предоставить Вам самый безопасный и надежный метод тестирования.

Выберите подхо	дящие канистры Steritest'" NEO	Жидиасти в знатулах	Жидован в милоко пакатах	Жи долити и больших физиания	Жи дологи в невланы гос физиканах	Растариные порашен в на линыем физианах	Растворичные порашки в эмпулах	Надниннома юделня и метона показы	Жидилети в шитрише:	Жид касти и писточновых кактийн архи	Растворители, крано, носи и него возначные вытернограмы преториты	Парашен н он	ли од вістирощня зиг	нанатисн
		- Dermonerouser reime services across - Desmorerora modernips	- Character con are validate according formation and a - Descriptor according to the according to the accord	- Quarter remain des de seguir de se des des des estados des de seguir de políticado des del seguir de políticado de seguir de seguir de seguir de des del seguir de seguir de seguir de des seguir de seguir de seguir de seguir de des seguir de seg	- Quarter me a b. nor-dere pas me berenare de amona berenare de amona berenare	- Демінат пта шталистаті фізитива трайо фізитаб - Демінат пта авті фітора. - Витора вта распритої районити вірная и притова распритов страта пта авті пта распритова	Ориблиттия пот кататат Ориблитти к правителя Ориблитти к правителя Ориблитти к питеритери. Ориблитти к питеритери.	Tyrian armys barrs. Thaps, samer Balgs or mere than and some army and an amount of same and same army a pair was same and same army a pair was same army a pair was same armys. Discounter arms and pair an amount of same armys.	- deur praemen - deur praemen	- Interpretation of materials produced in the interpretation of materials in the interpretation of materials in the interpretation of interpretation of inter	Остовня том ветфеноры Остовня том ветфеноры Конторн пред ветфеноры учений ветфеноры учений ветфеноры Остовня ветфеноры Остовня ветфеноры Остовня ветфеноры Остовня ветфеноры остовня ветфеноры остовня ветфеноры	 Recognision of the explanation The angelet of a recognision of the explanation of	e bromere permitere entre per de pedramente entre permiter de permitere entre	mpere menserates presentation
0/4		2		M				M	₽Ą.	M			M	Financia de la companya de la compan
Дж. газарияны, на обладжения этимекрай- нам дабствем	Promise come personal. Medical access and open special seasons. Values algore abuse once an experience approximation of the personal open special seasons. Medical seasons, DMI(Department per)		2 00 18 2 00 88 2 00 88	TERM (018 TERM (018 In part of comme)	TEH ABOVE E TEH ABOVE E by product occurred)	T3H44 DV 7 TB	77 H40 40 18	THEFTH	T2H 640/718	THEOTE				
Дм. продукани с значенорабные действиен	Ramorgius, apareus, aureus messa un un araman de antrepresendat un au. Machana Danaman (1804), araman kantan de antrepresendat un aus	TZHS TZHS (a pports	MADEE	TORRIOTE TORRIOTE (part of comme)	TENEVISIONS TENEVISIONS (control second)	TERRORIONES TERRORIONES (a gradual communi)	7796.00.018	THUMBLE						
Дм энтенатемя	шим с поверши граг оправратова. Игоров катор "СН	7314 t 7314 t (a ppa fra	MADEE										CERETE + TZHOGESTE TZHOGESTE (p.podref commen)	
Дм прадукани, трабую- щей польшенией эксник- окай солчестимасти	Fuero y a cumerou, service no comercia de la comercia del la comercia de la comercia del la comercia de la comercia de la comercia del la comercia de										T206/02/18			

Канистры Steritest^{rei} NEO в двойной улаковке.

- Representation and expression of the Control of the

Аксессуары Steiltest™ NEO для разведения и переноса

- Пробоподгатавка и раше двене Зарабая, шаким пардинета, играняцият принце.

- tour common amore a complement and an order of
- Parageral (pakeranal) ryana era (mrzyca sączania rozenia seroja Sadol 10

Эмуробо на Интиба в С 10 Паст на тенто на граменуто на гориските на фольто и - Вни рассертително в на при	'ATHIR
Поредона Женей, в С. Н. Вите менен, об г распартива г прилага на фенени с - п. размер стоим имправ	·ACHE
Риринас оснува стий - Горибов, молеком перединения, испециима акимоставать стефанизм - разможения	G.

hope to Daniel at 180 or representation of

- Digital and major and the code.





Barthal [*] Berka IPH (усточено усточност) - Иска, часточено источности и полити и посточности и по	Z-MIDH HIRK
Barted T Border R RC (versignature 4) Programmer Colonia et al version de la communique de la communique de la colonia de la col	201011111111111111111111111111111111111
Backed * Books W (greener spee) Boundaries a corresponde	T-MD3 IIHI-

1 g / 1 to	riseas.
	100 mm *1
Opporate Stated " are passeperatured assign Desait in " 190	D-PERMIT
Acronings aren Badal '	D-MEASER I
Marallatal for experiences	20 PRESSURE I
Opening and a series of the se	D-METCH)
Quive represent shipmen proper Basked "	20 MEV/903 I
December survey Medical "	2-MICANO
Microsoft ream of survey Blooks!	2010/20
Draws years Stated '	DHDD/III
Opporate beautions Stated for account codes	D-HEEDHALL
Opporate beautiful and and and an expension of the contract of	2014020411
harmonic marries and subserving the Control of the	DIFFERENCE (

Для получения более подвобной информации о нашей продукции для контроля стерильности, пожалуйста, посетите наш сайт: Merck Millipare.com/sterility-testing

Питательные среды для испытания на стерильность, жидкасти для растварения/прамывания



	_	_		
NAME OF TAXABLE PARTY.	фиды	E0 4	лак ана	×

		-	anapa.	
preser-	III	Service and the service of the servi	p	2181 200
Compt house	188 00	hermanic quarter's contratories	D	I'S' TECO
lange of	III	Charter special current		DAMEST COLUMN
m-senar	111111	Decreasing galax Scruttures		1/1/42
de mil	140	Приворя, интегнацион применя Расположения	78	1/4/03/03
	440	Приворя, интелементо применя Экспектион	••	125-93.010
Xeener - minremener upon	1111 12	Decreasing group and	D	Z1841417
	III	Decreasing painting of a series years	p	ZIMPPHINE
	100 10	Charter special current		LANGE BY
	Her	Приворя, интегнацион применя Распетского	78	175 05 07
	Har	Options, were remained specials for community	••	INCOME.
	140	Привера, интегнацион применя Распетентам	78	174 577 8, 88 78
	440	Приворя, интелементо применя Экспектива	••	125778.00
Operator	1111 15	Decreasing group with	D	エーサビヤク
den Hillen	188 0	Decreases galaxies de desarri vana	P	I'M'CY PO
	188 15	District water of		LANGE BE

Жиднасти для	праны	ени ва	флаканах

			and the	B 81 54
Name of Street	MILE	hermanic quarter?		I'B'FML
100	HILL	Character spins as a server		Cararrent t rate
	388 ur	Decreasing galaxies		I'B'NA'
	311 0	Character operate a server		DESCRIPTION
	III w	Service descriptions	D	Z184KM.D
	HILL	Service and a particular of a sector of comme	D	Z'B'DARDO
	III w	Character special is consider	•	DARAGEMENT
in more 0	388 0	Charter special curred		1/4/02/08
	388 05	hermann quarter?		I.B.MO.
iremos K	200 00	Decreasing group and		I'B'MO'
LOD	388 0	Charter special current		Denor that a real

Depresed HP 150 or Spacer or small accompanies with

Сервиская и техническая поддержка

Радаврзося простичения принямения Посмер, в разрабо на светрую частрукание и Население. - Посменя посменуе и посменуе и посменуе и праводения предоставляющих фармация.

Description of the Control of the Co

Europaper a succession de comp.

- Description de glades
- 10, 100, Europaper avec succes
- 10, 100, Europaper avec succes
- Europaper avec succes
- Europaper avec succes represente avec de succession de comp.
- Europaper avec succession de comp.
- Europaper avec succession de comp.

Пистем обстанования

Reput mental and a management approximation of mental for the control of the cont The production of the state of



Preparation, Separation, Filtration & Monitoring Products





проверка пригодности метода Антимикробное действие

≻Некоторые препараты могут содержать бактериостатические и фунгистатические вещества , которые, если их не нейтрализовать, будут ингибировать рост микроорганизмов, присутствующих в образце, что приведет к получению ложных отрицательных результатов.

>Нейтрализация этих веществ может быть осуществлена:

- разбавлением
- химическим путем
- фильтрацией
- ферментами
- комбинированием указанных методов



проверка пригодности метода Антимикробное действие

▶Определение антимикробного действия

- "Тест проводят в тех же условиях, как описано для испытания препарата на стерильность, используя те же методы ..."
- Небольшое число микроорганизмов (не более 100 КОЕ) вносят в последнюю порцию стерильной жидкости, используемой для промывания фильтра (МФ)
- Используют те же микроорганизмы, которые рекомендованы для испытания ростовых свойств питательных сред
- Время инкубации: не более 5 суток
- Если отмечается рост: "...Антимикробная активность в условиях испытания отсутствует или была эффективно удалена. Испытание на стерильность может быть проведено без дальнейших модификаций"
- Если рост не отмечен: "... Препарат обладает антимикробной активностью, которая не была нейтрализована в условиях проводимого испытания. В процедуру испытания необходимо внести изменения для удаления активности и повторить валидационный тест.

Риск ложного отрицательного результата





- Правильный выбор мембраны/фильтроэлемента
- Медленное предварительное смачивание мембраны перед фильтрацией
- Правильный выбор промывоной жидкости для подготовки мембраны
- Растворение и разбавление препарата
- Быстрая фильтрация препарата и промывка сразу после фильтрации
- Эффективность медленной промывки
- Учитывать явление поверхностного натяжения и свойства различных промывных жидкостей. Жидкости D и K (с ПАВ) снижают эффект капиллярного действия
- Осторожность при использовании жидкости К: последняя промывка должная осуществляться жидкостью А (пептонная вода).



Испытание на стерильность Интерпретация результатов

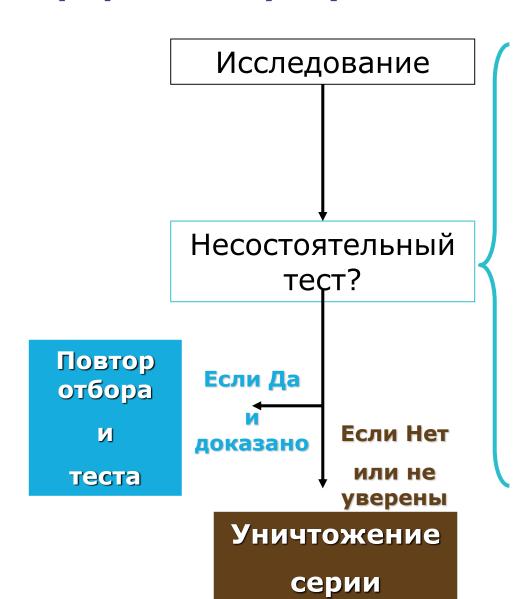
Наблюдение и интерпретация Результатов

- Периодически проводят наблюдение в течение инкубации
- Просматривают среды на предмет макроскопических доказательств роста
- Если возникает помутнение среды, в результате которого отсутствие или наличие роста не может быть визуально установлено, через 14 суток после начала инкубации переносят порции (каждая не меньше 1мл) сред в новые емкости с такими же средами и затем инкубируют исходную и новую емкости не менее 4 суток
- Если признаков микробиологического роста не обнаружено, тестируемый продукт отвечает требованиям стерильности
- При наличии признаков микробиологического роста, продукт не отвечает требованиям стерильности, если не может быть очевидно продемонстрирована несостоятельность теста, не связанная с испытуемым продуктом.





Испытание на стерильность Интерпретация результатов



- а) Данные микробиологического мониторинга условий испытания указывают на нарушения режима
- b) Проверка методики испытания привела к обнаружению нарушений
- с) Обнаружен микробиологический рост в негативном контроле
- d) После идентификации микроорганизмов, выделенных в ходе испытания, пророст этого штамма (штаммов) может быть однозначно приписан ошибкам, вносимым материалами и/или методикой испытания.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВАЛИДИРОВАТЬ И ПРОВОДИТЬ ТЕСТ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ В УСЛОВИЯХ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ ПОЛУЧАТЬ НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫЕ ДАННЫЕ.

Избегать ложных отрицательных результатов

- •Минимизировать окисление тиогликолевой среды
- •Проверка ростовых свойств питательных сред
- •Правильный выбор фильтрационного метода
- •Валидационный тест на антимикробное действие препарата
- •Точное следование валидированной методике (СОП)

Избегать ложных положительных результатов

- •Помещение класса А / Изолятор
- •Микробиологический мониторинг условий проведения испытания
- •Эффективность дезобработки
- •Правильный выбор фильтрационного метода
- •Уменьшение числа отклонений в процедуре испытания
 - о Квалификация операторов
 - о Упрощение манипуляций
 - о Валидация метода



пиросенность пиросенность

Определение бактериальных эндотоксинов и других пирогенов

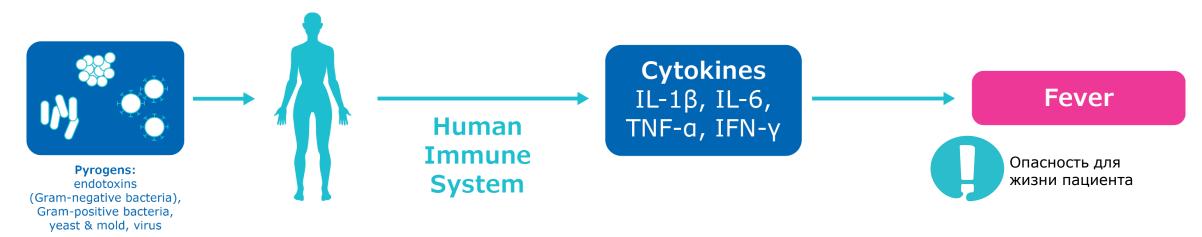






пирогены: вещества, вызывающие лихорадку

Пироген, по определению, это вещество, вызывающее повышение температуры у человека или животного. Присутствуя в фармацевтическом инъекционном продукте в качестве загрязняющих примесей, пирогены могут вызывать опасное для жизни лихорадочное состояние.

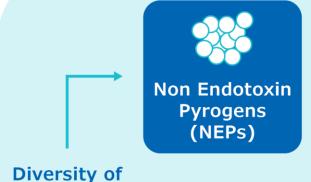


"For each batch of drug product purporting to be sterile and/or pyrogen free, there shall be appropriate laboratory testing to determine conformance to such requirements"

21CFR211.167 (a)



тесты на пирогены из тесты на эндотоксины



Pyrogens

- Components from Gram-positive bacteria e.g. Lipteichoic Acid (LTA)
- Yeast and Mold
- Virus
- Particle of the environment e.g. Rubber, plastic, organic dust, packaging materials

Endotoxins (Etx)

- Components from Gram-negative bacteria e.g. Lipopolysaccharide (LPS)

Endotoxin detection tests



Pyrogen detection tests

Rabbit Pyrogen Test



Limulus Amoebocyte
Lysate Test



Recombinant Factor C



Monocyte Activation Test

LAL тест (или тест на бактериальные эндотоксины)

традиционный тест на эндотоксины



Принцип

Использование иммунной реакции амебоцитов мечехвоста на Грам-отрицательные бактерии

CTOTULE ED	2.6.14
Статьи в ЕР	5.1.10
Статья в USP	<85>
Статья в ГФ РФ	ОФС.1.2.4.0006.15



- Простота в применении
- Высокая чувствительность в некоторых методиках (от 0,03 до 0,001 ЕЭ/мл)
- Экономичный

- Выявление только эндотоксинов : не отражает полной картины пирогенности
- Зависимость от условий испытания: pH, ионнная сила, активность ферментов, маскирующий эффект
- Неприменимость к некоторым продуктам: препараты крови, клеточные препараты, протеины, липиды, адьюванты гидроокиси алюминия (обычны в вакцинах)
- Использование животных: смертность около 30,000 особей в год

«золотой стандарт» в испытаниях на пирогены



Принцип

- Измерение повышения температуры у 3-х кроликов после внутривенной инъекции испытуемого препарата.
- Для препаратов, которые могут переноситься кроликами в дозе, не превышающей 10 мл/кг при внутривенном введении в течение не более 10 минут.

Статья в ЕР	2.6.8
Статья в USP	<151>
Статья в ГФ РФ	ОФС.1.2.4.0005.15



- **Неспецифичность:** определяет как эндотоксины, так и пирогены неэндоксинной природы (NEPs)
- **Исторически устоявшийся метод** для испытания на пирогены в соответствии с международными нормативами и руководствами.

- **Низкая чувствительность** (0,5 ЕЭ/мл) в сравнении с другими методами
- Не количественный
- **Низкая устойчивость**: стресс у кролика может повлиять на результат
- **Животное как модель**: иммунная реакция у кролика может отличаться от человеческой
- **Не применим ко многим типам фармацевтических продуктов:** от химиотерапевтических до иммунодепрессивных веществ, препараты из клеток человека (препараты крови & стволовые клетки)
- Использование животных : необходимость в большом количестве животных для выявления редких образцов, содержащих пирогены

In vitro альтернатива тесту на кроликах

Принцип

Моноциты, активированные пирогенными веществами, вырабатывают противовоспалительные белки - цитокины/интерлейкины (IL), наличие которых определяют методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Статься в ЕР

2.6.30

Статья в USP

Нет статьи

Упомянут в <151> как альтернативный метод

Статья в ГФ РФ

ОФС.1.2.4.0016.18



- Основан на человеческой реакции на пирогены: позволяет лучше предсказывать активность пирогенов, чем тесты LAL или RPT.
- Определяет как эндотоксины, так и пирогены неэндотоксинной природы.
- Применим к большему разнообразию препаратов, чем LAL или RPT.
- **Легко внедряем**: нет необходимости в животных
- Более низкий предел обнаружения и большая точность, чем у RPT.

- Более низкая чувствительность, чем у LAL теста
- Время получения результата дольше, чем у LAL теста





методы, основанные на разных источниках моноцитов

Пирогены:

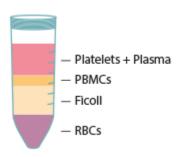
- <u>Эндотоксины</u> из грамотрицательных бактерий
- <u>NEPs</u> из грамположительных бактерий, дрожжей & плесеней, вирусов...

Определение моноцитными TLRs Моноциты Активация моноцитов IL-1β, IL-6, TNF-a IFN-γ

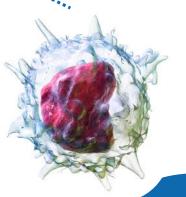
Источники моноцитов для МАТ



Цельная кровь



PBMC : Мононуклеарные клетки периферической крови



Клеточная линия моноцитов illipore



использование клеточной линии мопо мас є для имитации человеческой реакции

Если образец контаминирован пирогенами, **моноциты** (клеточной линии ММ6) будут активироваться и производить цитокины, в т.ч. интерлейкин-6, который будет обнаружен методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Пирогены:

- <u>Эндотоксины</u> из грамотрицательных бактерий
- <u>NEPs</u> из грамположительных бактерий, дрожжей & плесеней, вирусов...



Клеточная линия ММ6:

- Подтверждена на экспрессию всех экстрацеллюлярных TLRs (определение полного спектра пирогенов)
 - Готовая к использованию (нет необходимости в клеточном культивировании)



готовая к использованию система...

Состав набора PyroMAT kit Хранение 2-8°C

ШАГ 1

- Апирогенная вода
- 96-луночный планшет
- Среда RPMI

Шаг 2

- 96-луночный ELISA планшет
- Разбавитель
- Промывной р-р
- Реагент А
- Реагент В
- Останавливающий p-p

Клетки РугоМАТ отгружаются отдельно

Хранение при -80 °C или ниже (-150 °C)

Клетки MONO MAC 6 (2 флакона / планшет)



Дополнительно к набору для отдельного заказа

- Эталонный стандарт эндотоксина (RSE)
- Контрольная проба пирогенов неэндотоксинной природы (NEP)
 - Термоинактивированная культура Staph Aureus, HKSA
 - Флагеллин
- Контроль IL-6 *(только для валидации конкретного препарата)*
- ПО для анализа данных (совместимое с Gen5 Secure от Biotek) : загружается бесплатно он-лайн

+ Сервис





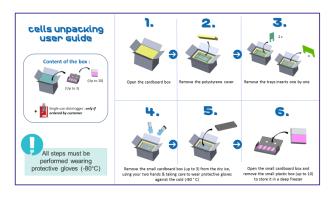
Система PyroMAT™

...специальная упаковка для транспортировки клеток



регистратор да

Millipore®



В каждую картонную коробку DI-4 вложена инструкция по распаковыванию



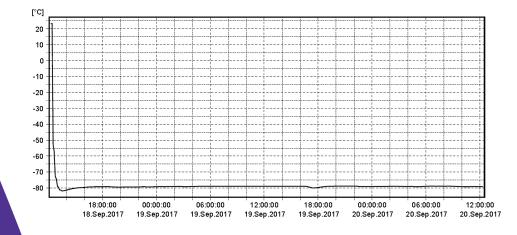
Ref: Datal0gger95

возможность отслеживания температруры во время транспортировки



- Для обеспечения мониторинга температуры во время транспортировки можно заказывать регистратор данных.
- Его необходимо указать отдельной строчкой в заказе.
- Регистратор помещается непосредственно во вторичную упаковку с коробками с клетками РугоМАТ.





- Транспортировка клеток PyroMAT™ cells осуществляется в упаковке, разработанной и отвалидированной для поддержания необходимой температуры в течение максимально 5 дней.
- Проверяйте среднюю температуру транспортировки: она НЕ должна быть выше -75°C
- В случае отклонения температуры вы можете связаться с клиентской службой Merck





простой в выполнении анализ

<u>ШАГ 1</u> ПОДГОТОВКА & ИНКУБАЦИЯ **КЛЕТКАМИ PyroMAT™**

В ламинаре



ИНКУБАЦИЯ

Без СО2, в увлажнении





<u>ШАГ 2</u> ОПРЕДЕЛЕНИЕ IL-6 **МЕТОДОМ ИФА**

На лаб.столе



Получение стандартной кривой

- Серия разведений RSE в апирогенной воде
- Разведние NEP в апирогенной воде

Подготовка проб

- Разведение образца в апирогенной воде
- Добавление RSE & NFP (положительный контроль)

Подготовка клеток ММ6

- 2 флакона / планшет
- Смешивание с культуральной средой (RPMI)

Стандартный *****

- Перенос в планшет ИФА
- Отмывки и инкубация с реагентами

Считывание и анализ результатов

• ПО Gen-5: получение протокола испытания

* Для системы PyroMAT ™ был разработан оптимизированный ИФА протокол, который является рекомендуемой стандартной процедурой.

Для сложных матриц может использоваться специальная процедура ИФА, которая включает дополнительный этап





обработка данных проводится с помощью по gens secure



Elx808IU (BIOTEK)



21CFRp11

ДРУГИЕ



Анализ возможен, но не по CFR Part11

Import raw data



ПО

GEN 5 Secure (BIOTEK)



ДРУГИЕ



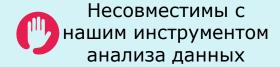
Несовместимы с нашим инструментом анализа данных



Версия 3.03



ДРУГИЕ



→ Требуется обновление (Бесплатно с версии 3) https://biotek.secure.force.com/CR/

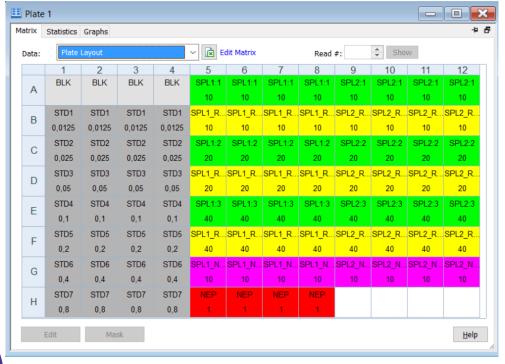


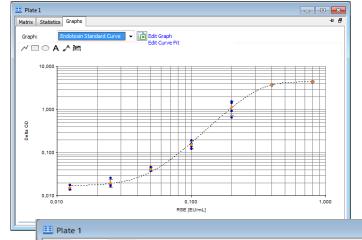
Система PyroMAT™



протоколы ругомат і для gens secure предназначены для анализа данных

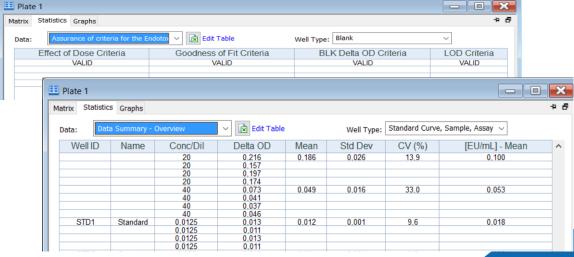
После открытия программного обеспечения Gen5 создайте новый эксперимент «из существующего протокола» и выберите один из наших протоколов PyroMAT $^{\text{тм}}$ в соответствии с выбранным методом испытания





После считывания планшета или импорта необработанных данных из ридера ПО автоматически проанализирует результаты с планшета и выполнит статистический анализ.

Выдаются PASS / FAIL выводы для испытания, и отчет может быть распечатан.





отвалидированное по для соответствия нормативным требованиям



Наши инструменты анализа данных (протоколы для программного обеспечения Gen5) разработаны для обеспечения статистического анализа и предоставления заключения для каждого анализа в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи

При использовании в комбинации с ридером BioTek ПО Gen5 Secure обеспечивает полное соответствие требованиям **21CFRPart11**

→ Мы предлагаем удобное и простое решение для выполнения МАТ от проведения до анализа данных в вашей лаборатории!



основные преимущества



Испытание на пирогены : определение как эндотоксинов, так и других пирогенов



МАТ может заменить RPT и дает значительное преимущество по сравнению с LAL, поскольку позволяет обнаруживать NEP в дополнение к эндотоксинам

Гибкость в ассортименте образцов для тестирования



По сравнению с RPT и LAL, MAT обеспечивает большую гибкость в отношении продуктов, подлежащих тестированию (препараты крови, клеточные продукты, белки ...)

Преимущества МАТ

Tect in vitro, который имитирует иммунную реакцию человека



Будучи методом in vitro, MAT соответствует этическим тенденциям сокращения использования животных для испытаний.

Tect in vitro, который может быть выполнен внутри лаборатории



Будучи методом in vitro, MAT может выполняться внутри лаборатории. Это главное преимущество для клиентов, которые в настоящее время занимаются аутсорсингом RPT.

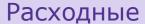
МАТ поддерживается международными нормативами и инструкциями



МАТ описан в ЕР как фармакопейный метод и упоминается в USP как альтернативный. Присутствие этого метода в нормативных документах растёт (напр., ГФ РФ).

B HANNANNI

полное предложение



Набор, клеточная линия, стандарты & контроли



Валидированный инструмент анализа данных



Ситема PyroMAT™

Сервисы

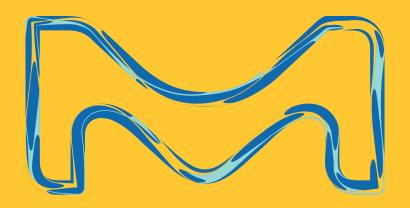
(проверка применимости, разработка метода)



Обучение



CLIBCNEO ;



000 «Мерк»:

115054, Москва, ул.Валовая, 35

Тел: (495) – 937 33 04

Факс: (495) - 937 33 05

e-mail: mm.russia@merckgroup.com