

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН»
(ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА)
(ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита))**

Адрес юридического лица: улица Кржижановского, дом 29,
корпус 5, помещение I, комната № 6, вн.тер.г. муниципальный округ
Котловка, город Москва, 117218

Почтовый адрес: посёлок Института Полиомиелита, дом 8, корпус I,
вн.тер.г. муниципальный округ Филимонковский,
город Москва, 108819

Тел./факс (495) 841-90-02; (495) 549-67-60
E-mail: sue_polio@chumakovs.ru; www.chumakovs.ru
ОКПО 01895045, ОГРН 1167746624847,
ИНН/КПП 7751023847/772701001

30.06.2025 № 30/1

Поставщикам (Исполнителям, Подрядчикам),
заинтересованным в поставке товара (выполнении
работ, оказании услуг)

Запрос о предоставлении коммерческих предложений

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) планирует проведение закупки Проведение валидационных испытаний (далее –Услуга) в соответствии с Федеральным законом от 18.07.2011 № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» и Положением о закупке Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), утвержденного Наблюдательным советом Протоколом от 08.06.2021 № 01, с изменениями, утвержденными Протоколом от 03.08.2021 № 2, Протоколом от 27.05.2022 № 8, Протоколом от 16.09.2022 № 10, Протоколом от 30.03.2023 № 2, Протоколом от 27.06.2024 № 4, Протоколом от 18.09.2024 № 5, Протоколом от 20.12.2024 № 6, Протоколом от 28.03.2025 № 2 (далее – Положение о закупке).

Предполагаемые сроки проведения закупки: июнь - июль 2025 года.

Просим предоставить информацию о стоимости оказания Услуг, указанных в Таблице № 1. Описание и технические характеристики Услуги представлены в Техническом задании (приложение № 1 к запросу о предоставлении коммерческих предложений).

Таблица № 1

№ п/п	Наименование Работ/Услуг	Ед. изм.	Кол-во	Код ОКПД2	Предоставление национального режима (установление запрета/ограничений/преимуществ) ¹
1	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 1» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа)	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
2	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 2» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа)	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
3	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 3» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 3 типа)	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
4	Валидация процесса стерилизующей фильтрации смеси для розлива вакцины «ПолиоВакСин» (вакцины полиомиелитной культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сэбина)	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено

Основные условия исполнения договора:

¹ Национальный режим предоставляется в соответствии со статьей 3.1-4 Федерального закона от 18.07.2011 № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» (далее – Федеральный закон № 223-ФЗ) и постановлением Правительства РФ от 23.12.2024 № 1875 «О мерах по предоставлению национального режима при осуществлении закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, закупок товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» (далее – Постановление № 1875).

Описание и технические характеристики, требования Услуги представлены в Техническом задании (приложение № 1 к запросу о предоставлении коммерческих предложений).

Место оказания Услуг: по месту нахождения Исполнителя/испытательной лаборатории.

Место предоставления результатов Услуг и предоставления продукции, подлежащей валидационным испытаниям, по адресу Заказчика: посёлок Института Полиомиелита, дом 8, корпус 1, вн.тер.г. муниципальный округ Филимонковский, город Москва, 108819, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Срок оказания Услуг: в течение не более ____ (_____) *(требуется указать срок в коммерческом предложении)* рабочих дней со дня, следующего за днем заключения Договора.

Стоимость Услуг включает в себя: расходы Исполнителя на страхование, уплату таможенных и иных пошлин, налогов и сборов, и иных обязательных платежей; расходы на транспортировку продукции (фармацевтических субстанций и смеси для розлива вакцины), подлежащей валидации, с соблюдением температурного режима от +2 до +8 °С от Заказчика до Исполнителя; услуги аккредитованной испытательной лаборатории (в случае привлечения Субисполнителя); расходы на все необходимые материалы, комплектующие, оборудование и т.д., используемые Исполнителем при оказании Услуг; расходы по исполнению гарантийных обязательств; затраты, расходы и компенсацию издержек Исполнителя, связанные с оказанием Услуг, а также причитающееся Исполнителю (субисполнителю) вознаграждение; прочие расходы Исполнителя, связанные с исполнением обязательств по Договору.

На оказанные Услуги устанавливается гарантийный срок 12 (двенадцать) месяцев.

Порядок оплаты:

Вариант 1. Оплата осуществляется в безналичной форме за фактически оказанные Услуги в течение не более 7 (семи) рабочих дней с даты приемки оказанных Услуг и подписания Заказчиком Акта приемки товаров, работ, услуг (код формы 0510452) на основании подписанного Сторонами Акта сдачи-приемки оказанных услуг и полученного от Исполнителя счета на оплату.

Сбор коммерческих предложений осуществляется с целью обоснования начальной (максимальной) цены договора, цены договора, заключаемого с единственным поставщиком (исполнителем, подрядчиком), цены единицы товара, работы, услуги. В случае принятия Заказчиком решения о проведении закупки у единственного поставщика (подрядчика, исполнителя) - коммерческое предложение, направленное в ответ на настоящий запрос о предоставлении коммерческих предложений, признается заявкой, направляемой участником закупки Заказчику на участие в неконкурентной закупке.

Коммерческое предложение должно содержать расчет цены Работы/Услуги. В частности, из содержания коммерческого предложения должна однозначно определяться стоимость Работы/Услуги за единицу.

Коммерческое предложение должно содержать ссылку на дату и номер настоящего запроса о предоставлении коммерческих предложений.

Коммерческое предложение должно предоставляться по форме Таблицы № 2.

Таблица № 2

№ п/п	Наименование Работ/Услуг	Описание, характеристики Работ/Услуг (могут быть представлены в виде приложения, предоставляются в случае отличия от характеристик, установленных Заказчиком)	Ед. изм.	Кол-во	Цена за ед. изм. (с указанием валюты, ставки НДС)	Итоговая стоимость (с указанием валюты, ставки НДС)	Срок выполнения Работ/оказания Услуг
1	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 1» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа)		усл.ед.	1			
2	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 2» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа)		усл.ед.	1			
3	Валидация процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции «МоноПолио 3» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 3 типа)		усл.ед.	1			
4	Валидация процесса стерилизующей фильтрации смеси для розлива вакцины «ПолиоовакСин» (вакцины полиомиелитной)		усл.ед.	1			

культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сэбина)						
Итого с учетом НДС_%						

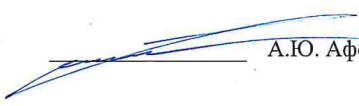
Ответы должны быть поданы с «30» 06 2025 года по «03» 07 2025 года включительно по адресу: umto@chumakovs.su.

Участник закупки вправе предоставить информацию, отражение которой в Техническом задании и/или проекте договора было бы желательно.

Проведение данной процедуры сбора информации не влечёт за собой возникновения каких-либо обязательств со стороны Заказчика, настоящий запрос о предоставлении коммерческих предложений не является офертой или публичной офертой, направление его участнику или размещение на сайте не является закупкой и не влечет за собой обязанности Заказчика заключить договор.

При наличии технических ошибок и неточностей при описании Товара/Работы/Услуги просим сообщить Заказчику.

Первый заместитель генерального директора
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)


А.Ю. Афонин

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ
на проведение валидационных испытаний для нужд ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.
Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)

1. Общие положения

1.1. Настоящее техническое задание определяет срок, перечень и порядок оказания Услуг по проведению валидационных испытаний (далее - Услуги) для нужд ФГАНУ "ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН" (Институт полиомиелита).

1.2. Место оказания Услуг: по месту нахождения Исполнителя/испытательной лаборатории.

1.3. Место предоставления результатов Услуги и предоставления продукции, подлежащей валидационным испытаниям, по адресу Заказчика: посёлок Института Полиомиелита, дом 8, корпус 1, вв.тер-г. муниципальный округ Филimonковский, город Москва, 108819, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

1.4. Срок оказания Услуги: в течение не более ____ (_____) рабочих дней со дня, следующего за днем заключения Договора.

1.5. Стоимость Услуги включает в себя: расходы Исполнителя на страхование, уплату таможенных и иных пошлин, налогов и сборов, и иных обязательных платежей; расходы на транспортировку продукции (фармацевтических субстанций и смеси для розлива вакцин), подлежащей валидации, с соблюдением температурного режима от +2 до +8 °С от Заказчика до Исполнителя; услуги аккредитованной испытательной лаборатории (в случае привлечения Субисполнителя); расходы на все необходимые материалы, комплектующие, оборудование и т.д., используемые Исполнителем при оказании Услуги; расходы по исполнению гарантийных обязательств; затраты, расходы и компенсацию издержек Исполнителя, связанные с оказанием Услуги, а также причитающиеся Исполнителю (субисполнителю) вознаграждение; прочие расходы Исполнителя, связанные с исполнением обязательств по Договору.

1.6. Заказчик на основании запроса от Исполнителя предоставляет продукцию (фармацевтические субстанции, смесь для розлива вакцин), подлежащую валидационным испытаниям в согласованные дату и время, но не позднее 10 (десяти) рабочих дней со дня получения запроса от Исполнителя. Объемы продукции, необходимой для проведения валидационных испытаний, Исполнитель рассчитывает и указывает в запросе. Продукция для валидационных испытаний передается Заказчиком Исполнителю по накладной на отпуск материалов на сторону. По результатам оказанных Услуг Исполнитель предоставляет Заказчику отчет об использовании даяльческих материалов.

2. Перечень, содержание услуг, объем и характеристики услуг, требования к услугам

2.1. Перечень Услуги по проведению валидационных испытаний указан в Таблице № 1 настоящего Технического задания.

Таблица №1

№ п/п	Наименование Товара/Работ/Услуг (в том числе товаров, поставляемых при выполнении закупасемых Работ/оказании закупасемых Услуги)	Ед. изм.	Кол-во	Код ОКПД2	Предоставление национального режима (установление запрета/ограничений /преимуществ) ¹
-------	--	----------	--------	-----------	--

¹ Национальный режим предоставляется в соответствии со статьей 3.1.4 Федерального закона от 18.07.2011 № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» (далее – Федеральный закон № 223-ФЗ) и

1	Валидация стерилизующей фармацевтической «МоноПолио 1» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомеелита 1 типа)	процесса фильтрации субстанции	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
2	Валидация стерилизующей фармацевтической «МоноПолио 2» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомеелита 2 типа)	процесса фильтрации субстанции	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
3	Валидация стерилизующей фармацевтической «МоноПолио 3» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомеелита 3 типа)	процесса фильтрации субстанции	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено
4	Валидация стерилизующей фильтрации смеси для розлива «ПолиоВакСин» (вакцины полиомеелитной культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сэбина)	процесса фильтрации смеси вакцин	усл.ед.	1	71.20.12.000	Не установлено

2.2. Организация, выполняющая валидацию, должна иметь действующую аккредитацию в национальной системе аккредитации (Росаккредитация) на соответствие требованиям ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Область аккредитации организации должна соответствовать видам работ (технического и микробиологического профиля), проводимым в рамках валидации стерилизующей фильтрации. Сотрудники, проводящие работы, должны иметь соответствующую квалификацию, подтвержденную документами об образовании.

Услуги должны быть оказаны в соответствии с утвержденными методиками испытания, требованиями стандартов и других нормативных документов Российской Федерации, определяющих перечень, объем и последовательность оказания таких услуг.

Услуги должны быть оказаны с использованием поверенных в установленном порядке средств измерений.

Услуги по проведению валидации стерилизующей фильтрации должны быть оказаны в объеме, указанном в Техническом задании.

В случае, если Услуги будут оказываться с привлечением третьих лиц (Субисполнителей), то Исполнитель в течение 3 (трех) рабочих дней со дня получения запроса от Заказчика должен представить Заказчику надлежащим образом заверенную копию Договора с третьим лицом (Субисполнителем) на оказание валидационных испытаний по настоящему предмету закупки, а также копии документов, подтверждающих аккредитацию и квалификацию Субисполнителя согласно предмету закупки.

постановлением Правительства РФ от 23.12.2024 № 1875 «О мерах по предоставлению национального режима при осуществлении закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, закупки товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» (далее – Постановление № 1875).

2.3. Валидация процесса стерилизующей фильтрации «МоноПолио 1» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа):

Цель

На основании комплекса испытаний разработать технический документ «Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 1 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа).

Содержание и задачи

Провести:

- 1) Тест совместимости

Обзор

Определение изменений геометрических и механических свойств материала фильтрующей мембраны при контакте с лекарственным препаратом в наихудших условиях процесса.

Общий подход

Провести оценку совместимости в три этапа:

1. Определение изменения геометрических параметров мембраны (диаметра и толщины).
 2. Определение изменения давления «точки пузыря».
 3. Определение изменения механической прочности мембраны.
- 2) Микробиологические тесты

Обзор

Провести микробиологические тесты задержания бактерий в наихудших условиях с использованием жидкостей, адекватно моделирующих продукт, или сам продукт. Приемлемо использовать минимализированную фильтровальную систему, например, 47 мм диски фильтрационных материалов вместо картриджей, если модель «наихудшего сценария» сочетания условий моделируется качественно.

Общий подход

Исследование делится на две фазы:

Фаза 1 - Исследование выживаемости:

- инакулировать фильтруемые растворы суспензией клеток *Brevibacterium diminuta* и нанести их на диски фильтров с нагрузкой не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях, моделирующих технологические;

- провести работы по определению выживаемости клеток линии *Brevibacterium diminuta* ATCC19146 в технологической жидкости в течении времени реальной длительности технологии.

Результаты этих работ определяют, какой именно подход будет применён на второй фазе изучения эффективности удаления бактерий. Если обнаруживается, что фильтруемый продукт является бактерицидным, необходимо подобрать подходящий раствор, моделирующий фильтруемый продукт и оценить жизнеспособность клеток тестового микроорганизма в этом растворе.

Фаза 2 – Исследование эффективности задержания бактерий:

В основе этой фазы лежит методика ASTM F838 – 20. Используя 47 мм диски из трёх различных партий мембраны и правильно просчитанную минимализированную модель технологического процесса, испытать фильтры нанесением клеток, суспендированных в фильтруемом продукте, в концентрации не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях. Если фильтруемый продукт проявит бактерицидные свойства, то клетки необходимо суспендировать в жидкости, замещающей его (в этом случае, перед нанесением бактерий, необходимо выдержать фильтр в растворе реально фильтруемого продукта).

Заполнить позитивный контрольный вариант.

- 3) Тест на выделение частиц в среде фильтруемого продукта

Обзор

В ходе испытания провести оценку выделяемых частиц после контакта фильтра в фильтруемом продукте в наихудших условиях.

Общий подход

Провести выборочное исследование - по 1 фильтру каждой из трех партий мембран по следующей схеме:

1. Определение суммарного количества частиц в исходном растворе препарата.
2. Пропускание раствора препарата через испытываемый фильтр.
3. Отмывка фильтрующего элемента от препарата очищенной водой, отбор пробы фильтрата для оценки количества и размеров частиц.
4. Определение в отобранной пробе фильтрата количества и размеров частиц на жидкостном счётчике частиц.

4) Выработка параметров теста целостности фильтра, смачиваемого фильтруемым продуктом

Обзор

Проведение тестирования финишных стерилизующих фильтров на предмет целостности перед фильтрацией и после фильтрации. Тестирование осуществляется на фильтрах, смоченных фильтруемым продуктом, на основании выработанных Исполнителем параметров тестирования.

Общий подход

Провести тесты точки пузырька и прямого диффузионного потока фильтров, увлажнённых и водой, и фильтруемым продуктом для определения соотношения между диффузионными потоками фильтра, смоченного водой и фильтруемым продуктом (эти соотношения применяются для коррекции стандартных данных для смачивания водой, чтобы создать новые параметры для теста). При этом, если фильтруемый продукт будет особенно летуч или вязок, такая коррекция может не быть выполнена. Продукты, которые содержат поверхностно-активные компоненты, или являются биологическими жидкостями, могут иметь варьирующее поверхностное натяжение и вязкость.

В таком случае могут понадобиться повторные тесты для того, чтобы установить влияние такой вариабельности на выделяемые параметры теста.

5) Изучение выделяющихся веществ

Обзор

Провести количественную и качественную оценку экстрагируемых веществ из образца фильтра в фильтруемом продукте.

Общий подход

Проанализировать фильтруемый продукт после прохождения через фильтр в условиях, моделирующих производственные, на предмет изменения количественного и качественного состава различными аналитическими методиками:

1. Анализ сухого остатка после контакта фильтра с препаратом в условиях производственного процесса. Определяется масса сухого остатка и проводится его анализ методом ИК-спектроскопии.
2. Анализ выделяемых компонентов методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS).

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА И ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

Название продукта: МоноПолио 1 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомегиита 1 типа)				
Область применения продукта: промежуточный продукт для производства препарата «Вакцина для профилактики полиомегиита»				
Стадия производства продукта		☒ Промежуточный продукт		☐ Готовый препарат
Другое:				
Характеристики продукта				
☐ Антибиотик	☐ Вакцина	☐ Буфер	☐ Сахара	
☐ Протены	☐ Цитотоксичный	☐ Наркотическое вещество	☐ Культуральные среды	
☐ Дезинфектант	☐ Препарат крови	☐ Обезболивающие вещества	☐ Офтальмологические препараты	
Другое: фармацевтическая субстанция				
Классификация продукта:				
☐ Суспензия	☐ Эмульсия	☐ Водный раствор		
☐ Масло	☐ Органический растворитель	☒ Смешанный водно-органический растворитель		
Другое:				
Продукт валидируется для рынка (выберите страну):				
☒ России		☐ СНГ	☐ Европы	
Другое:				
Физико-химические характеристики продукта:				
☒ pH	☐ Плотность	☐ Вязкость	☐ Поверхностное натяжение	
Комментарий:				
Условия хранения:				
Температурный диапазон,	☐ 5-30°C	☒ 2-8°C	☐ Замороженный	
Другое:				
Светочувствительность:	☐ да	☒ нет		
Чувствительность к кислороду:	☐ да	☒ нет		
Примечание: фильтрация проводить при температуре продукта 15-30°C, хранение продукта после фильтрации осуществлять при температуре 2-8°C				
Безопасность				
Требуется особые меры при обращении:				
☐ Раздражающего действия	☐ Вредный	☒ да	☒ нет (если да, поставьте галочку ниже)	☐ Канцероген
☐ Биологически-опасный	☐ Коррозийный	☐	☐ Легковоспламеняющийся	☐ Радиоактивный
Другое:				
Тип	Ингредиент продукта			Концентрация (мг/мл; %, г/л)
Активное вещество	Вирус полиомегиита тип 1, аттенуированный штамм Сэбина, инактивированный			не менее 45 единиц Д-антигена в 1 мл.
Растворитель	-			-
Компонент №1	Полисорбат 80			не более 1000 мкг в 1 мл.
Компонент №2	Формальдегид			не более 50 мкг в 1 мл.
Компонент №3	Среда 199* (10-кратный концентрат)			0,1 мг в 1 мл.

Компонет №4	Буферный раствор (натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций)			до 1 мл в 1 мл.
* Среда 199 представляет собой сложную смесь аминокислот, минералов, витаминов и других компонентов, разведенную в воде для инъекций: натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия фосфат двузамещенный, калия фосфат однозамещенный, железа (III) нитрат, глюкоза, натрия ацетат, L-аланин, L-аргинин моногидрохлорид, L-аспарагиновая кислота, L-цистеин гидрохлорид, L-цистин, L-глутаминовая кислота, L-глутамин, L-гистидин моногидрохлорид, гидрокси-L-пролин, глицин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин монохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, аскорбиновая кислота, D-биотин, кальцийферол, холина хлорид, фолиевая кислота, менадион, мио-инозитол, амид никотиновой кислоты, никотиновая кислота, 4-аминобензойная кислота, кальция пантотенат, пиридоксаль гидрохлорид, пиридоксин гидрохлорид, ретинола ацетат, рибофлавин, DL-альфа-токоферол фосфат натрия соль, тиамин гидрохлорид, аденин сульфат, аденозин трифосфат натрия соль, холестерол, дезоксирибоза, глутатион, гуанина гидрохлорид, гипоксентин, тинн 80, рибоза, тимин, урацил, ксантин, адениловая кислота.				
Фильтрующий элемент, подлежащий валидации				
Производитель: ООО НПП «Технофильтр» или другой российский аналог.		Марка фильтрующего элемента подбирается Исполнителем.		
Материал конструкции: Подбирается Исполнителем.				
Материал мембраны: ПЭС				
Эффективная площадь мембраны см²: Подбирается Исполнителем.				
Размер пор, мкм: 0,20				
Материал уплотнительных колец:		☒ Силикон	☐ Витон	☐ EPDM ☐ PTFE
Другое:				
Параметры процесса фильтрации				
<i>Пожалуйста, укажите ниже имеющиеся нарушения, которые необходимо рассмотреть при валидации</i>				
		Минимум		Максимум
Объем партии, л	1 литр			5 литров
Диапазон температуры, °C	2°C			8°C
Продолжительность фильтрации, мин.	40			160
Время контакта фильтра с продуктом, мин.	40			160
Циклы фильтрации	1			1
Перепад давления, атм.				
Давление на входе, атм.	0,3			4
Производительность (расход), л/час	1,2			18
Пожалуйста, укажите основные средства регулирования процесса фильтрации:				
☒ Давление		☐ Расход		
Обрабатывается начальный объем отфильтрованного продукта:		☐ Да	☒ Нет	____ V, л (мл)
Схема фильтрации:				
Тип фильтра	Марка фильтра	Микронный рейтинг	Фильтрующий материал	Эффективная площадь фильтрации, м²
Капсульный	Подбирается Исполнителем.	0,20	ПЭС	Подбирается Исполнителем.
Процедура стерилизации/дезинфекции				
Стерилизация/дезинфекция перед использованием: ☒ да / ☐ нет. Если да, уточните				
☒ Автоклавирование		☐ Паром в линии	☐ Газовая	☐ Радиационная
Температура: подбирается Исполнителем.		Время: подбирается Исполнителем.	Доза, кГ:	
Дезинфекция: ☐ да / ☒ нет		Если да, уточните		
Среда:	Температура:			Время:

Максимальное количество циклов стерилизации/дезинфекции перед использованием: 2			
Промывка/преварительная обработка перед фильтрацией			
Раствор для промывки:			
☐ Промывка перед стерилизацией		☐ Промывка/обработка после стерилизации	
Скорость потока:	Объем:	Время:	
Используемый метод для проверки фильтров на целостность			
☐ Давление точки пузыря	☒ Диффузионный поток	☐ Волно-интрузионный тест	
Прибор, используемый для проверки фильтров на целостность: Техночек – 3 Plus (или эквивалент)			
Проверка на целостность проводится:			
☐ Перед фильтрацией/продукт заказчика	☒ После фильтрации/продукт заказчика		
Источник давления для теста на герметичность:			
☒ Сжатый воздух	☐ Азот		

Требуемые тесты			
Тест на целостность			
☐ Давление точки пузыря	☒ Диффузионный поток	☐ Волно-интрузионный	
Выщелачиваемость			
☒ Определение вымываемых компонентов в составе продукта	☒ Количественный анализ вымываемых компонентов (если обнаружены)		
Экстракция			
☐ В воде	☐ В этаноле	☒ Другое	
Микробиологический тест (три фильтра)			
☒ Тест на бактериальную нагрузку	☒ Тест на нагрузку после проведения процесса	☐ Тест на нагрузку после многократного использования	
Физико-химические тесты (три фильтра)			
☒ Химическая совместимость	☒ Выделение частиц		

Пояснения: Фильтрация через фильтр в биотехнологические мешки объемом 1, 3 и 5 литров
Экстракция в продукте (очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа).

2.4. Валидация процесса стерилизующей фильтрации «МоноПолио 2» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа):

Цель

На основании комплекса испытаний разработать технический документ «Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 2 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа).

Содержание и задачи

Провести:

- 1) Тест совместимости

Обзор

Определение изменений геометрических и механических свойств материала фильтрующей мембраны при контакте с лекарственным препаратом в наилучших условиях процесса.

Общий подход

Провести оценку совместимости в три этапа:

1. Определение изменения геометрических параметров мембраны (диаметра и толщины).
2. Определение изменения давления «точки пузыря».
3. Определение изменения механической прочности мембраны.

2) Микробиологические тесты

Обзор

Провести микробиологические тесты задержания бактерий в наихудших условиях с использованием жидкостей, адекватно моделирующих продукт, или сам продукт. Приемлемо использовать миниатюризацию фильтровальной системы, например, 47 мм диски фильтрационных материалов вместо картриджей, если модель «наихудшего сценария» сочетания условий моделируется качественно.

Общий подход

Исследование делится на две фазы:

Фаза 1 - Исследование выживаемости:

– инакулировать фильтруемые растворы суспензией клеток *Brevibacterium diminuta* и нанести их на диски фильтров с нагрузкой не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях, моделирующих технологические;

– провести работы по определению выживаемости клеток линии *Brevibacterium diminuta* ATCC19146 в технологической жидкости в течении времени реальной длительности технологии.

Результаты этих работ определают, какой именно подход будет применён на второй фазе изучения эффективности удаления бактерий. Если обнаруживается, что фильтруемый продукт является бактерицидным, необходимо подобрать подходящий раствор, моделирующий фильтруемый продукт и оценить жизнеспособность клеток тестового микроорганизма в этом растворе.

Фаза 2 – Исследование эффективности задержания бактерий:

В основе этой фазы лежит методика ASTM F838 – 20. Используя 47 мм диски из трёх различных партий мембраны и правильно просчитанную миниатюризованную модель технологического процесса, испытать фильтры нанесением клеток, суспендированных в фильтруемом продукте, в концентрации не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях. Если фильтруемый продукт проявит бактерицидные свойства, то клетки необходимо суспендировать в жидкости, замещающей его (в этом случае, перед нанесением бактерий, необходимо выдержать фильтр в растворе реально фильтруемого продукта).

Заложить позитивный контрольный вариант.

3) Тест на выделение частиц в среде фильтруемого продукта

Обзор

В ходе испытания провести оценку выделяемых частиц после контакта фильтра в фильтруемом продукте в наихудших условиях.

Общий подход

Провести выборочное исследование - по 1 фильтру каждой из трех партий мембран по следующей схеме:

1. Определение суммарного количества частиц в исходном растворе препарата.
2. Пропускание раствора препарата через испытываемый фильтр.
3. Отмычка фильтрующего элемента от препарата очищенной водой, отбор пробы фильтрата для оценки количества и размеров частиц.
4. Определение в отобранной пробе фильтрата количества и размеров частиц на жидкостном счётчике частиц.

4) Выработка параметров теста целостности фильтра, смачиваемого фильтруемым продуктом

Обзор

Проведение тестирования финишных стерилизующих фильтров на предмет целостности перед фильтрацией и после фильтрации.
Тестирование осуществляется на фильтрах, смоченных фильтруемым продуктом, на основании выработанных Исполнителем параметров тестирования.

Общий подход

Провести тесты точки пузырька и прямого диффузионного потока фильтров, увлажнённых и водой, и фильтруемым продуктом для определения соотношения между диффузионными потоками фильтра, смоченного водой и фильтруемым продуктом (эти соотношения применяются для коррекции стандартных данных для смачивания водой, чтобы создать новые параметры для теста). При этом, если фильтруемый продукт будет особенно легуч или вязок, такая коррекция может не быть выполнена. Продукты, которые содержат поверхностно-активные компоненты, или являются биологическими жидкостями, могут иметь варьирующее поверхностное натяжение и вязкость.

В таком случае могут понадобиться повторные тесты для того, чтобы установить влияние такой варибельности на вырабатываемые параметры теста.

5) Изучение выделяющихся веществ

Обзор

Провести количественную и качественную оценку экстрагируемых веществ из образца фильтра в фильтруемом продукте.

Общий подход

Проанализировать фильтруемый продукт после прохождения через фильтр в условиях, моделирующих производственные, на предмет изменения количественного и качественного состава различными аналитическими методами:

- 1. Анализ сухого остатка после контакта фильтра с препаратом в условиях производственного процесса. Определяется масса сухого остатка и проводит его анализ методом ИК-спектроскопии.
- 2. Анализ вымываемых компонентов методом хромато-масс-спектрокопии.
- 3. Анализ вымываемых компонентов методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS).

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА И ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

Информация о продукте					
Название продукта: МоноПолио 2 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа)					
Область применения продукта: промежуточный продукт для производства препарата «Вакцина для профилактики полиомиелита»					
Стадия производства продукта		☒ Промежуточный продукт ☐ Готовый препарат			
Другое:					
Характеристики продукта					
☐ Антибиотик	☐ Вакцина	☐ Буфер	☐ Сахара		
☐ Протеины	☐ Цитотоксичный	☐ Наркотическое вещество	☐ Культиуральные среды		
☐ Дезинфектант	☐ Препарат крови	☐ Обезболивающие вещества	☐ Офтальмологические препараты		
Другое: фармацевтическая субстанция					

Классификация продукта:				
☐ Суспензия	☐ Эмульсия	☐ Волный раствор		
☐ Масло	☐ Органический растворитель	☒ Смешанный водно-органический растворитель		
Другое:				
Продукт валидируется для рынка (выберите страну):				
☒ России		☐ СНГ		☐ Европы
Другое:				
Физико-химические характеристики продукта:				
☒ pH	☐ Плотность	☐ Вязкость	☐ Поверхностное натяжение	
Комментарий:				
Условия хранения:				
Температурный диапазон,	☐ 15-30°C	☒ 2-8°C	☐ Замороженный	
Другое:				
Светочувствительность: ☐ да / ☒ нет				
Чувствительность к кислороду: ☐ да / ☒ нет				
Примечание: фильтрация проводить при температуре продукта 15-30°C, хранение продукта после фильтрации осуществляется при температуре 2-8°C				
Безопасность				
Требуется особые меры при обращении: ☐ да / ☒ нет (если да, поставьте галочку ниже)				
☐ Раздражающего действия	☐ Вредный	☐ Токсичный	☐ Канцероген	
☐ Биологически-опасный	☐ Коррозионный	☐ Легковоспламеняющийся	☐ Радиоактивный	
Другое:				
Тип	Ингредиент продукта			Концентрация (мг/мл; %, г/л)
Активное вещество	Вирус полиомегила тип 2, аттенуированный штамм Сэбина, инактивированный			не менее 45 единиц Д-антигена в 1 мл.
Растворитель	-			-
Компонент №1	Полисорбат 80			не более 1000 мкг в 1 мл.
Компонент №2	Формальдегид			не более 50 мкг в 1 мл.
Компонент №3	Среда 199* (10-кратный концентрат)			0,1 мл в 1 мл.
Компонент №4	Буферный раствор (натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций)			до 1 мл в 1 мл.
* Среда 199 представляет собой сложную смесь аминокислот, минералов, витаминов и других компонентов, разведенную в воде для инъекций: натрия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия фосфат двузамещенный, кальция фосфат однозамещенный, железа (III) нитрат, глюкоза, натрия ацетат, L-аспаргин, L-аргинин, моногидрохлорид, L-аспарагиновая кислота, L-цистеин, гидрохлорид, L-цистин, L-глютаминовая кислота, L-гистидин, L-гистидин моногидрохлорид, гидроксид-L-пролин, глицин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин монохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, аскорбиновая кислота, D-бисоптин, кальцийфосфат, холина хлорид, фоллиевая кислота, метионин, мидо-инозитол, амид никотиновой кислоты, никотиновая кислота, 4-аминобензойная кислота, кальция пантотенат, пирдоксаль гидрохлорид, пирдоксина гидрохлорид, ретинола ацетат, рибофлавин, DL-альфа-токоферол фосфат натрия, хонесерол, дезоксирибоза, гуанидин, гуанина гидрохлорид, гипоксантин, теин 80, рибоза, тимин, цитидин, цитидин, адениловая кислота.				
Фильтрующий элемент, подлежащий валидации				
Производитель: ООО НПП «Технофиль» или другой российский аналог.		Марка фильтрующего элемента подбирается Исполнителем		
Материал конструкции: Подбирается Исполнителем				
Материал мембраны: ПЭС				

Эффективная площадь мембраны см ² . Подбирается Исполнителем						
Размер пор, мкм: 0,20						
Материал уплотнительных колец:		☒ Силикон	☐ Витон	☐ EPDM	☐ PTFE	
Другое:						
Параметры процесса фильтрации						
Поскольку, укажите наилучшие параметры, которые необходимо рассмотреть при эксплуатации						
Объем партии, л	1 литр		Минимум			Максимум
Диапазон температуры, °С	2°С		8°С			5 литров
Продолжительность фильтрации, мин.	40		160			160
Время контакта фильтра с продуктом, мин.	40		160			160
Циклы фильтрации	1		1			1
Перепад давления, атм.						
Давление на входе, атм.	0,3		4			4
Производительность (расход), л/час	1,2		18			18
Пожалуйста, укажите основные средства регулирования процесса фильтрации:						
☒ Давление		☐ Расход				
Отбрасывается начальный объем отфильтрованного продукта:		☐ Да		☒ Нет		
_____ V, л (мл)						
Схема фильтрации:						
Тип фильтра	Марка фильтра	Микронный рейтинг	Фильтрующий материал	Эффективная площадь фильтрации, м ²		
Капсульный	Подбирается Исполнителем	0,20	ПЭС	Подбирается Исполнителем		
Процедура стерилизации/дезинфекции						
Стерилизация/дезинфекции перед использованием: ☒ да / ☐ нет. Если да, уточните						
☒ Автоклавирование		☐ Паром в линии		☐ Газовая		
Температура: Подбирается Исполнителем		Время: Подбирается Исполнителем		Доза, кг:		
Дезинфекция: ☐ да / ☒ нет		Если да, уточните		Время:		
Среда:		Температура:				
Максимальное количество циклов стерилизации/дезинфекции перед использованием: 2						
Промывка/предварительная обработка перед фильтрацией						
Раствор для промывки:						
☐ Промывка перед стерилизацией		☐ Промывка/обработка после стерилизации				
Скорость потока:		Объем:		Время:		
Используемый метод для проверки фильтров на целостность						
☐ Давление точки пузыря		☒ Диффузионный поток		☐ Водно-интрузионный тест		
Прибор, используемый для проверки фильтров на целостность: Техночек – 3 Plus (или эквивалент)						
Проверка на целостность проводится:						
☐ Перед фильтрацией/продукт заказчика		☒ После фильтрации/продукт заказчика				
Источник давления для теста на герметичность:						
☒ Жатый воздух		☐ Азот				
Требуемые тесты						
Тест на целостность						
☐ Давление точки пузыря		☒ Диффузионный поток		☐ Водно-интрузионный		
Выселяемость						

☒ Определение вымываемых компонентов в составе продукта		☒ Количественный анализ вымываемых компонентов (если обнаружены)	
Экстракция			
☐ В воде	☐ В этаноле	☒ Другое	
Микробиологический тест (три фильтра)			
☒ Тест на бактериальную нагрузку	☒ Тест на нагрузку после проведения процесса	☐ Тест на нагрузку после многократного использования	
Физико-химические тесты (три фильтра)		☒ Химическая совместимость	☒ Выделение частиц
Пояснения: Фильтрация через фильтр в биотехнологические мешки объемом 1, 3 и 5 литров			
Экстракция в продукте (очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомегишта 2 типа).			

2.5. Валидация процесса стерилизующей фильтрации «МоноПолио 3» (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомегишта 3 типа):

Цель

На основании комплекса испытаний разработать технический документ «Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 3 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомегишта 3 типа).

Содержание и задачи

Провести:

1) Тест совместимости

Обзор

Определение изменений геометрических и механических свойств материала фильтрующей мембраны при контакте с лекарственным препаратом в наихудших условиях процесса.

Общий подход

Провести оценку совместимости в три этапа.

1. Определение изменения геометрических параметров мембраны (диаметра и толщины).
2. Определение изменения давления «точка прорыва».
3. Определение изменения механической прочности мембраны.

2) Микробиологические тесты

Обзор

Провести микробиологические тесты задержания бактерий в наихудших условиях с использованием жидкостей, адекватно моделирующих продукт, или сам продукт. Приемлемо использовать миниатюризированную фильтровальную систему, например, 47 мм диски фильтрационных материалов вместо картриджей, если модель «наихудшего сценария» сочетания условий моделируется качественно.

Общий подход

Исследование делится на две фазы:

Фаза 1 - Исследование выживаемости:

- инакулировать фильтруемые растворы суспензией клеток *Brevibacterium diminuta* и нанести их на диски фильтров с нагрузкой не менее 10⁷ КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях, моделирующих технологические;
 - провести работы по определению выживаемости клеток линии *Brevibacterium diminuta* ATCC19146 в технологической жидкости в течении времени реальной длительности технологии.
- Результаты этих работ определяют, какой именно подход будет применён на второй фазе изучения эффективности удаления бактерий. Если обнаруживается, что фильтруемый продукт

является бактерицидным, необходимо подобрать подходящий раствор, моделирующий фильтруемый продукт и оценить жизнеспособность клеток тестового микроорганизма в этом растворе.

Фаза 2 – Исследование эффективности задержания бактерий:

В основе этой фазы лежит методика ASTM F838 – 20. Используя 47 мм диски из трёх различных партий мембраны и правильно проситнанную миниатюризированную модель технологического процесса, испытать фильтры нанесением клеток, суспендированных в фильтруемом продукте, в концентрации не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях. Если фильтруемый продукт проявит бактерицидные свойства, то клетки необходимо суспендировать в жидкости, замещающей его (в этом случае, перед нанесением бактерий, необходимо выдержать фильтр в растворе реально фильтруемого продукта).

Заложить позитивный контрольный вариант.

3) Тест на выделение частиц в среде фильтруемого продукта

Обзор

В ходе испытания провести оценку выделяемых частиц после контакта фильтра в фильтруемом продукте в наихудших условиях.

Общий подход

Провести выборочное исследование - по 1 фильтру каждой из трех партий мембран по следующей схеме:

1. Определение суммарного количества частиц в исходном растворе препарата.
2. Пропускание раствора препарата через испытываемый фильтр.
3. Отмывка фильтрующего элемента от препарата очищенной водой, отбор пробы фильтра для оценки количества и размеров частиц.
4. Определение в отобранной пробе фильтра количества и размеров частиц на жидкостном счётчике частиц.

4) Выработка параметров теста целостности фильтра, смачиваемого фильтруемым продуктом

Обзор

Проведение тестирования финишных стерилизующих фильтров на предмет целостности перед фильтрацией и после фильтрации.

Тестирование осуществляется на фильтрах, смоченных фильтруемым продуктом, на основании выработанных Исполнителем параметров тестирования.

Общий подход

Провести тесты точечки пузырька и прямого диффузионного потока фильтров, увлажнённых и водой, и фильтруемым продуктом для определения соотношения между диффузионными потоками фильтра, смоченного водой и фильтруемым продуктом (эти соотношения применяются для коррекции стандартных данных для смачивания водой, чтобы создать новые параметры для теста). При этом, если фильтруемый продукт будет особенно летуч или вязок, такая коррекция может не быть выполнена. Продукты, которые содержат поверхностно-активные компоненты, или являются биологическими жидкостями, могут иметь варьирующее поверхностное натяжение и вязкость.

В таком случае могут понадобиться повторные тесты для того, чтобы установить влияние такой вариативности на вырабатываемые параметры теста.

5) Изучение выделяющихся веществ

Обзор

Провести количественную и качественную оценку экстрагируемых веществ из образца фильтра в фильтруемом продукте.

Общий подход

Проанализировать фильтруемый продукт после прохождения через фильтр в условиях, моделирующих производственные, на предмет изменения количественного и качественного состава различными аналитическими методиками:

- 1. Анализ сухого остатка после контакта фильтра с препаратом в условиях производственного процесса. Определяется масса сухого остатка и проводится его анализ методом ИК-спектроскопии.
- 2. Анализ вымываемых компонентов методом хромато-масс-спектрологии.
- 3. Анализ вымываемых компонентов методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS).

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА И ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

Информация о продукте					
Название продукта: МоноПолио 3 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомеелита 3 типа)					
Область применения продукта: промежуточный продукт для производства препарата «Вакцина для профилактики полиомеелита»					
Стадия производства продукта	☒ Промежуточный продукт		☐ Готовый препарат		
	Другое:				
Характеристики продукта					
☐ Антибиотик	☐ Вакцина	☐ Буфер	☐ Сахара		
☐ Протеины	☐ Цитотоксичный	☐ Наркотическое вещество	☐ Культуральные среды		
☐ Дезинфектант	☐ Препарат крови	☐ Обезболивающие вещества	☐ Офтальмологические препараты		
Другое: фармацевтическая субстанция					
Классификация продукта:					
☐ Суспензия	☐ Эмульсия	☐ Волный раствор			
☐ Масло	☐ Органический растворитель	☒ Смешанный водно-органический растворитель			
Другое:					
Продукт валидируется для рынка (выберите страну):					
☒ Россия		☐ СНГ	☐ Европа		
Другое:					
Физико-химические характеристики продукта:					
☒ pH	☐ Плотность	☐ Вязкость	☐ Поверхностное натяжение		
Комментарий:					
Условия хранения:					
Температурный диапазон,		☐ 15-30°C	☒ 2-8°C	☐ Замороженный	
Другое:					
Светочувствительность: ☐ да / ☒ нет					

Чувствительность к кислороду: ☐ да / ☒ нет			
Примечание: фильтрация проводить при температуре продукта 15-30°C, хранение продукта после фильтрации осуществляется при температуре 2-8°C			
Безопасность			
Требуется особые меры при обращении: ☐ да / ☒ нет (если да, поставьте галочку ниже)			
☐ Раздражающего действия	☐ Вредный	☐ Токсичный	☐ Канцероген
☐ Биологически-опасный	☐ Коррозионный	☐ Легковоспламеняющийся	☐ Радиологически-опасный
Другое:			
Тип	Ингредиент продукта		Концентрация (мг/мл; %; г/л)
Активное вещество	Вирус полиомеелита тип 3, аттенуированный штамм Собина, инактивированный		не менее 150 единиц Д-антигена в 1 мл.
Растворитель	-		-
Компонент №1	Полисорбат 80		не более 1000 мг в 1 мл.
Компонент №2	Формальдегид		не более 50 мг в 1 мл.
Компонент №3	Среда 199* (10-кратный концентрат)		0,1 мг в 1 мл.
Компонент №4	Буферный раствор (натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций)		до 1 мг в 1 мл.
* Среда 199 представляет собой сложную смесь аминокислот, минералов, витаминов и других компонентов, предназначенную в виде для инъекций: натрия хлорид, калия хлорид, магния сульфат, натрия фосфат безводный, калия фосфат безводный, аскорбиновая кислота (III) натрий, глюкоза, натрия ацетат, L-аланин, L-фенил моногидрохлорид, L-аспарагиновая кислота, L-истеин гидрохлорид, L-истеин, L-глютаминовая кислота, L-гистидин, L-гистидин моногидрохлорид, гидрокси-L-пролин, глицин, L-изолейцин, L-метион, L-метион монохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, аскорбиновая кислота, D-фенил, канциферол, холина хлорид, фолиевая кислота, менадион, метионин, амид никотиновой кислоты, никотиновая кислота, 4-аминобензойная кислота, калия пантотемат, пирдоксаль гидрохлорид, пирдоксина гидрохлорид, ретинола ацетат, рибофлавин, DL-сульфа-токсиферол фосфат натрия, соль, титанин гидрохлорид, аденин сульфат, аденон трифосфат натрия, соль, холестерол, дезоксирибоза, гуанидин, гуанина гидрохлорид, гипоксантин, тин 50, рибоза, тиаин, уридин, ксантин, адениновая кислота.			
Фильтрующий элемент, подлежащий валидации			
Производитель ООО НПП «Технофиль» или другой российский аналог.		Марка фильтрующего элемента подбирается Исполнителем.	
Материал конструкции: подбирается Исполнителем.			
Материал мембраны: ПЭС			
Эффективная площадь мембраны см ² , подбирается Исполнителем.			
Размер пор, мкм: 0,20			
Материал уплотнительных колец:	☒ Силикон	☐ Витон	☐ EPDM
	Другое:		☐ PTFE
Параметры процесса фильтрации			
Пожалуйста, укажите наилучшие параметры, которые необходимо рассмотреть при валидации			
Объем партии, л	1 литр	Минимум	5 литров
Диапазон температуры, °C	2°C		8°C
Продолжительность фильтрации, мин.	40		160
Время контакта фильтра с продуктом, мин.	40		160
Цислы фильтрации	1		1
Перепад давления, атм.			
Давление на входе, атм.	0,3		4
Производительность (васкол), л/час	1,2		18

Пожалуйста, укажите основные средства регулирования процесса фильтрации:				
☒ Давление		☐ Расход		
Отбраковывается начальный объем отфильтрованного продукта:		☐ Да	☒ Нет	_____ V, л (мл)
Схема фильтрации:				
Тип фильтра	Марка фильтра	Микроновый рейтинг	Фильтрующий материал	Эффективная площадь фильтрации, м²
Капсульный	подбирается	0,20	ПЭС	подбирается
	Исполнителем.			Исполнителем.
Процедура стерилизации/дезинфекции				
Стерилизация/дезинфекция перед использованием: ☒ да / ☐ нет. Если да, уточните				
☒ Автоклавируемые		☐ Паром в линии	☐ Газовая	☐ Радиационная
Температура: подбирается	Исполнителем.	Время: подбирается	Доза, кГ:	
Дезинфекция: ☐ да / ☒ нет		Если да, уточните		
Среда:	Температура:	Время:		
Максимальное количество циклов стерилизации/дезинфекции перед использованием: 2				
Промывка/предварительная обработка перед фильтрацией				
Раствор для промывки:				
☐ Промывка перед стерилизацией		☐ Промывка/обработка после стерилизации		
Скорость потока:	Объем:	Время:		
Используемый метод для проверки фильтров на целостность				
☐ Давление точки пузыря	☒ Диффузионный поток	☐ Волно-интрузионный тест		
Прибор, используемый для проверки фильтров на целостность: Техночек – 3 Plus (или эквивалент)				
Проверка на целостность проводится:				
☐ Перед фильтрацией/продукт заказчика		☒ После фильтрации/продукт заказчика		
Источник давления для теста на герметичность:				
☒ Сжатый воздух		☐ Азот		
Требуемые тесты				
Тест на целостность				
☐ Давление точки пузыря	☒ Диффузионный поток	☐ Волно-интрузионный		
Выщелачиваемость				
☒ Определение вымываемых компонентов в составе продукта		☒ Количественный анализ вымываемых компонентов (если обнаружены)		
Экстракция				
☐ В воде	☐ В этаноле	☒ Другое		
Микробиологический тест (три фильтра)				
☒ Тест на бактериальную нагрузку	☒ Тест на нагрузку после проведения процесса	☐ Тест на нагрузку после многократного использования		
Физико-химические тесты (три фильтра)				
☒ Химическая совместимость		☒ Выделение частиц		
Помечения: Фильтрация через фильтр в биотехнологические мешки объемом 1, 3 и 5 литров				
Экстракция в продукте (очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомегиита 3 типа).				

2.6. Валидация процесса стерилизующей фильтрации смеси для розлива «ПолиоваксСин» (Вакцина полиомегиитная культиуральная очищенная концентрированная инактивированная жидкая из аттенуированных штаммов Сзбнна):

Цель

На основании комплекса испытаний разработать технический документ «Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации смеси для розлива вакцин» («ПолиовакСин» (вакцины полиомиелитной культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сэбина).

Содержание и задачи

Провести:

1) Тест совместимости

Обзор

Определение изменений геометрических и механических свойств материала фильтрующей мембраны при контакте со смесью для розлива в наилучших условиях процесса.

Общий подход

Провести оценку совместимости в три этапа:

1. Определение изменения геометрических параметров мембраны (диаметра и толщины).
2. Определение изменения давления «точки пазырька».
3. Определение изменения механической прочности мембраны.

2) Микробиологические тесты

Обзор

Провести микробиологические тесты задержания бактерий в наилучших условиях с использованием жидкостей, адекватно моделирующих продукт, или сам продукт. Приемлемо использовать миниатюризированную фильтровальную систему, например, 47 мм диски фильтрационных материалов вместо картриджей, если модель «наихудшего сценария» сочетания условий моделируется качественно.

Общий подход

Исследование делится на две фазы:

Фаза 1 - Исследование выживаемости:

– инакулировать фильтруемые растворы суспензией клеток *Brevibacterium diminuta* и нанести их на диски фильтров с наружной не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях, моделирующих технологические;

– провести работы по определению выживаемости клеток линии *Brevibacterium diminuta* ATCC19146 в технологической жидкости в течении времени реальной длительности технологии.

Результаты этих работ определит, какой именно подход будет применен на второй фазе изучения эффективности удаления бактерий. Если обнаруживается, что фильтруемый продукт является бактерицидным, необходимо подобрать подходящий раствор, моделирующий фильтруемый продукт и оценить жизнеспособность клеток тестового микроорганизма в этом растворе.

Фаза 2 – Исследование эффективности задержания бактерий:

В основе этой фазы лежит методика ASTM F838 – 20. Используя 47 мм диски из трёх различных партий мембраны и правильно просчитанную миниатюризированную модель технологического процесса, испытать фильтры нанесением клеток, суспендированных в фильтруемом продукте, в концентрации не менее 10^7 КОЕ/см² поверхности фильтра в условиях. Если фильтруемый продукт проявит бактерицидные свойства, то клетки необходимо суспендировать в жидкости, замещающей его (в этом случае, перед нанесением бактерий, необходимо выдерживать фильтр в растворе реально фильтруемого продукта).

Заложить позитивный контрольный вариант.

3) Тест на выделение частиц в среде фильтруемого продукта

Обзор

В ходе испытания провести оценку выделяемых частиц после контакта фильтра в фильтруемом продукте в наихудших условиях.

Общий подход

Провести выборочное исследование - по 1 фильтру каждой из трех партий мембран по следующей схеме:

1. Определение суммарного количества частиц в исходном растворе препарата.
2. Пропускание раствора препарата через испытываемый фильтр.
3. Отмывка фильтрующего элемента от препарата очищенной водой, отбор пробы фильтра для оценки количества и размеров частиц.
4. Определение в отобранной пробе фильтра количества и размеров частиц на жидкостном счетчике частиц.

4) Выработка параметров теста целостности фильтра, смачиваемого фильтруемым продуктом

Обзор

Проведение тестирования финишных стерилизующих фильтров на предмет целостности перед фильтрацией и после фильтрации.
Тестирование осуществляется на фильтрах, смоченных фильтруемым продуктом, на основании выработанных Исполнителем параметров тестирования.

Общий подход

Провести тесты точки пузыря и прямого диффузионного потока фильтров, уязвимых и водой, и фильтруемым продуктом для определения соотношения между диффузионными потоками фильтра, смоченного водой и фильтруемым продуктом (эти соотношения применяются для коррекции стандартных данных для смачивания водой, чтобы создать новые параметры для теста). При этом, если фильтруемый продукт будет особенно летуч или вязок, такая коррекция может не быть выполнена. Продукты, которые содержат поверхностно-активные компоненты, или являются биологическими жидкостями, могут иметь варьирующее поверхностное натяжение и вязкость.

В таком случае могут понадобиться повторные тесты для того, чтобы установить влияние такой вариативности на выработываемые параметры теста.

5) Изучение выделяющихся веществ

Обзор

Провести количественную и качественную оценку экстрагируемых веществ из образца фильтра в фильтруемом продукте.

Общий подход

Проанализировать фильтруемый продукт после прохождения через фильтр в условиях, моделирующих производственные, на предмет изменения количественного и качественного состава различными аналитическими методами:

1. Анализ сухого остатка после контакта фильтра с препаратом в условиях производственного процесса. Определяется масса сухого остатка и проводится его анализ методом ИК-спектроскопии.
2. Анализ выделяемых компонентов методом хромато-масс-спектрокопии.

3. Анализ выделенных компонентов методом времениполетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS).

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА И ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

Информация о продукте			
Название продукта: смесь для розлива ПолиовакСин (вакцина полиомиелитная культуральная очищенная концентрированная инактивированная жидкая из аттенуированных штаммов Сябина)			
Область применения продукта: Смесь для розлива полиомиелитной инактивированной жидкой вакцины, состоящей из аттенуированных штаммов Сябина. Применяется для приготовления вакцины для профилактики полиомиелита.			
Стадия производства продукта	☒ Промежуточный продукт		☐ Готовый препарат
	Другое:		
Характеристики продукта			
☐ Антибиотик	☐ Вакцина	☐ Буфер	☐ Сахара
☐ Протенины	☐ Цитотоксичный	☐ Наркотическое вещество	☐ Культуральные среды
☐ Дезинфектант	☐ Препарат крови	☐ Обезболивающие вещества	☐ Офтальмологические препараты
Другое: смесь для розлива ПолиовакСин (Полуфабрикат вакцины полиомиелитной культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сябина).			
Классификация продукта:			
☐ Суспензия	☐ Эмульсия	☒ Водный раствор	
☐ Масло	☐ Органический растворитель	☒ Смешанный водно-органический растворитель	
Другое:			
Продукт валидируется для рынка (выберите страну):			
☒ Россия		☐ СНГ	☐ Европы
Другое:			
Физико-химические характеристики продукта:			
☒ pH	☐ Плотность	☐ Вязкость	☐ Поверхностное натяжение
Комментарий:			
Условия хранения:			
Температурный диапазон,		☐ 15-30°C	☒ 2-8°C
			☐ Замороженный
Другое:			
Светочувствительность:		☐ да	☒ нет
Чувствительность к кислороду:		☐ да	☒ нет
Безопасность			
Требуется особые меры при обращении:			
☐ Раздражающего действия	☐ Вредный	☐ Да	☒ Нет (если да, поставьте галочку ниже)
		☐ Токсичный	☐ Канцероген
☐ Биологически-опасный	☐ Коррозионный	☐ Легковоспламеняющийся	☐ Радиоактивный
Другое:			
Тип	Ингредиент продукта		Концентрация (мг/мл; %, г/л)
Активное вещество	Вирус полиомиелита тип 1 аттенуированные штаммы Сябина, инактивированный		не менее 30 единиц Д-антигена на 1 мл.
Активное вещество	Вирус полиомиелита тип 2 аттенуированные штаммы Сябина, инактивированный		не менее 30 единиц Д-антигена на 1 мл.

Активное вещество	Вирус полиомелита тип 3 аттенуированные штаммы	не менее 100 единиц
Растворитель	Субина, инактивированный	Д-антигена на 1 мл.
Компонент №1	Полисорбат 80	не более 1000 мкг на 1 мл.
Компонент №2	Формальдегид	не более 50 мкг на 1 мл.
Компонент №3	Среда 199* (10-кратный концентрат)	0,1 мл на 1 мл.
Компонент №4	Буферный раствор (натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций)	до 1 мл на 1мл.

* Среда 199 представляет собой сложную смесь аминокислот, минералов, витаминов и других компонентов, разведенную в воде для инъекций: натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия фосфат двузамещенный, калия фосфат однозамещенный, железа (III) нитрат, глюкоза, натрия аспартат, L-аланин, L-аргинин моногидрохлорид, L-аспарагиновая кислота, L-истеин гидрохлорид, L-лейцин, L-глютаминовая кислота, L-гистидин моногидрохлорид, гидрокс-L-пролин, глицин, L-изолейцин, L-метионин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, аскорбиновая кислота, D-биотин, кальцийфосфат, холина хлорид, фолиевая кислота, метионин, мио-инозитол, амид никотиновой кислоты, никотиновая кислота, 4-аминобензойная кислота, кальция пантотемат, пиридоксаль гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид, ретинола ацетат, рибофлавин, DL-альфа-токоферола фосфат натрия, витамин B₁₂, пиридоксаль гидрохлорид, аденин сульфат, аденозин трифосфат, натрия аспартат, натрия хлорид, натрия фосфат, натрия гидрофосфат, гидрохлорид, гипоксантин, тионин 80, рибоза, тимин, урацил, ксантин, адениновая кислота, дезоксирибоза, гуанидин, гуанина гидрохлорид, гипоксантин, тионин 80, рибоза, тимин, урацил, ксантин, адениновая кислота.

Фильтрующий элемент, подлежащий валидации

Производитель: ООО НПП «Технофильтр» или
 другой российский аналог. Марка фильтрующего элемента подбирается Исполнителем

Материал конструкции: подбирается Исполнителем

Материал мембраны: ПЭС

Эффективная площадь мембраны см²: подбирается Исполнителем

Размер пор, мкм: 0,20

Материал уплотнительных колец:	☒ Силикон	☐ Витон	☐ EPDM	☐ PTFE
	Другое:			

Параметры процесса фильтрации

Пожалуйста, укажите ниже основные параметры, которые необходимо рассмотреть при валидации

	Минимум	Максимум
Объем партии, л	10	60
Диапазон температуры, °С	2	8
Продолжительность фильтрации, мин.	60	180
Время контакта фильтра с продуктом, мин.	60	180
Циклы фильтрации	1	1
Перепад давления, атм.		
Давление на входе, атм.	0,2	4
Производительность (расход), л/час	60	180

Пожалуйста, укажите основные средства регулирования процесса фильтрации:

☒ Давление ☐ Расход

Отбрасывается начальный объем отфильтрованного продукта:	☐ Да	☒ Нет	_____ V, л (мл)
--	-----------------------------	---	-----------------

Схема фильтрации:

Тип фильтра	Марка фильтра	Микроновый рейтинг	Фильтрующий материал	Эффективная площадь фильтрации, м ²
Капсульный	подбирается Исполнителем	0,20 мкм	ПЭС	подбирается Исполнителем
Капсульный	подбирается Исполнителем	0,45/0,20 мкм	ПЭС	подбирается Исполнителем

Процедура стерилизации/дезинфекции									
Стерилизация/дезинфекция перед использованием: ☒ да / ☐ нет. Если да, укажите									
☒ Автоклавирование		☐ Паром в линии		☐ Газовая		☐ Радиационная			
Температура: подбрасается		Время: подбрасается		Исполнителем		Доза, кГ:			
Дезинфекция: ☐ да / ☒ нет		Если да, укажите				Время:			
Среда:		Температура:							
Максимальное количество циклов стерилизации/дезинфекции перед использованием: 2									
Промывка/преварительная обработка перед фильтрацией									
Раствор для промывки:									
☐ Промывка перед стерилизацией				☐ Промывка/обработка после стерилизации					
Скорость потока:		Объем:		Время:					
Используемый метод для проверки фильтров на целостность									
☐ Давление точки пузыря		☒ Диффузионный поток		☐ Волно-интрузионный тест					
Прибор, используемый для проверки фильтров на целостность: Техночек-3 Plus (или эквивалент)									
Проверка на целостность проводится:									
☐ Перед фильтрацией/продукт заказчика				☒ После фильтрации/продукт заказчика					
Источник давления для теста на термостойкость:									
☒ Сжатый воздух				☐ Азот					
Требуемые тесты									
Тест на целостность									
☐ Давление точки пузыря		☒ Диффузионный поток		☐ Волно-интрузионный					
Выщелачиваемость									
☒ Определение выщелачиваемых компонентов в составе продукта				☒ Количественный анализ выщелачиваемых компонентов (если обнаружены)					
Экстракция									
☐ В воде		☐ В этаноле		☒ Другое					
Микробиологический тест (три фильтра)									
☒ Тест на бактериальную нагрузку		☒ Тест на нагрузку после проведения процесса		☐ Тест на нагрузку после многократного использования					
Физико-химические тесты (три фильтра)									
☒ Химическая совместимость				☒ Выделение частиц					
Пояснения:									
Экстракция в продукте (смесь для розлива «ПолновокСин»).									

3. Требования к качеству оказываемых Услуг:

Оказание Услуг должно осуществляться в соответствии с требованиями следующих нормативных актов:

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;
- Приказ Минздрава России от 29.10.2015 N 771 "Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей";
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 N 6 «О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве».

4. Назначение и область применения результатов Услуг:

Для внутреннего пользования Заказчика и для контролирующих органов.

5. Требования к предоставлению документов на оказанные Услуги:

по окончании оказания Услуги Исполнитель предоставляет Заказчику:

- Акт сдачи-приемки оказанных услуг - 2 экз.;
- Счет-фактуру (в случае, если Исполнитель не является плательщиком НДС, счет-фактура не предоставляется) - 1 экз.;
- Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 1 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 1 типа) – 2 экз.
- Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 2 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 2 типа) – 2 экз.
- Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации фармацевтической субстанции МоноПолио 3 (Очищенный инактивированный моновалентный концентрат вируса полиомиелита 3 типа) – 2 экз.
- Отчет о валидации процесса стерилизующей фильтрации смеси для розлива «ПолиоВакСин» (Полуфабрикат вакцины полиомиелитной культуральной очищенной концентрированной инактивированной жидкой из аттенуированных штаммов Сэбина) – 2 экз.
- Документы, установленные пунктом 1.6. настоящего Технического задания.