Практические аспекты валидации очистки

Денис Островной
Консультант по GMP

Содержание

- Нормативная база
- Терминология
- Задачи валидации очистки
- Оценка рисков & выделенное производство
- Разработка процесса очистки
- Документация по процессу очистки
- Токсикологическая оценка
- Разработка протокола валидации очистки
  - расчет MACO
  - выбор наихудшего случая
  - расчет критериев максимально допустимого остаточного количества АФИ
  - брикетирование и выбор наихудшего случая
  - подтверждение времени хранения чистого и грязного оборудования
- Разработка и валидация аналитических методов
- Определение извлечения
- Оптимизация валидации очистки
- Разработка отчета по валидации очистки
- Верификация очистки
- Отбор проб

Нормативная база

- СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика
- СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 «Установление пределов влияния на здоровье для использования при идентификации риска в случае…(совместного производства)»
- APIC GUIDANCE ON ASPECTS OF CLEANING VALIDATION IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT PLANTS
- ICH Q3C(R6) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS
- PI 006-3 Валидационный мастер-план, квалификация монтажа, квалификация функционирования, валидация процессов пр-ва нестерильных ЛС, валидация очистки
- PDA Technical report 29. Points to Consider for Cleaning Validation (рекомендации)
- Validation of Cleaning Processes (7/93)

Терминология

- **Валидация очистки (cleaning validation) — документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.**

- **Перекрестная контаминация (cross contamination) — загрязнение сырья или продукции другим сырьем или другой продукцией.**

Задачи валидации очистки

- подтвердить эффективности методики очистки во избежание перекрестной контаминации
- подтвердить воспроизведения методики очистки (CPM)
- подтвердить возможности оборудования обеспечить соблюдение всех параметров при проведении процесса очистки
- подтвердить возможности персонала обеспечить выполнение описанных в СОП по очистке операций (обучение персонала)
- подтвердить макс. время хранения грязного оборудования / dirty equipment holding time (DEHT)
- подтвердить макс. время хранения чистого оборудования /clean equipment holding time (CEHT)

Требования EU GMP с 2015 г.

- Руководство EU GMP больше не содержит конкретных категорий продуктов, требующих выделенного производства

- Единственным исключением остались продукты категории β-лактамных антибиотиков.

- Такое исключение было установлено на основании того, что имеющиеся научные данные не позволяют адекватно управлять рисками на таком производстве, так как воздействие этих веществ может вызывать непредсказуемые тяжелые побочные эффекты.

Требования EU GMP

- **3.6 Перекрестная контаминация для всей продукции должна быть предотвращена при помощи соответствующего дизайна производства и эксплуатации.**
- **Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации должны быть сопоставимы с рисками. Для оценки и контроля рисков следует применять принципы управления рисками для качества.**

Оценка рисков &

Выделенное производство

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

Наиболее опасной ситуацией является возникновение непредсказуемых последствий.

Почему они могут возникать?

- **Общее состояние организма (ослабленность)**
- **Взаимодействие с другими ЛС**
- **Индивидуальная непереносимость**
- **Воздействие неизвестных веществ (в результате перекрестной контаминации)**

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

- **Перекрестная контаминация как правило является скрытым дефектом так как современная наука и технический прогресс не позволяют проверить лекарственные средства на предмет наличия в них скрытых контаминантов (других активных веществ)**

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

➢ Причины перекрестной контаминации?

- Исходное сырье (контаминант уже в сырье)
- Персонал
- Технологические среды (вода, воздух)
- Отклонения в работе оборудования или ошибки операторов
- Несовершенство операций (отбор проб, одновременная обработка разной продукции, одежда, использование общих технических средств)
- Недостаточность / неэффективность очистки

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

- **От чего зависит риск перекрестной контаминации?**
  - **Номенклатура производимой продукции (виды ЛФ)**
  - **Природа контаминантов**
  - **Производственная культура**
  - **Техническое оснащение и уровень автоматизации процессов**
  - **Технологический процесс**
  - **Эффективность функционирования менеджмента рисков и фармацевтической системы качества**

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

- **3.6 (продолжение) В зависимости от уровня риска для операций производства и/или упаковки МОГУТ понадобиться специально предназначенные помещения и оборудование, чтобы контролировать риск, создаваемый некоторыми лекарственными препаратами**

Оценка и контроль рисков перекрестной контаминации

Производитель должен самостоятельно принимать решение о необходимости выделенного производства, при этом должны использоваться

- **Принципы управления рисками для качества**
- **Научный подход**

Выделенное производство необходимо в случае:

- **Производство всех пяти семейств бета-лактамных антибиотиков должно осуществляться с использованием отдельно выделенных технических средств для каждого из них:**
  - Penicillins
  - Penems
  - Carbapenems
  - Cephalosporins
  - Monobactams

Выделенное производство необходимо в случае:

- Риск не может адекватно контролироваться с помощью доступных организационных и/или технических мероприятий
- Научные данные по токсикологической оценке не подтверждают, что риск является контролируемым (например, аллергенное воздействие сильно сенсибилизирующих веществ, таких как бета-лактамы)
- Соответствующий уровень допустимого остаточного количества вещества, полученный в результате токсикологической оценки, не может быть достоверно определен с использованием валидированного аналитического метода (Другими словами, предполагаемый уровень допустимых остатков ниже чувствительности метода)

Разработка процесса очистки

Contaminant removal / Очистка

The efficiency of contaminant removal depends on:

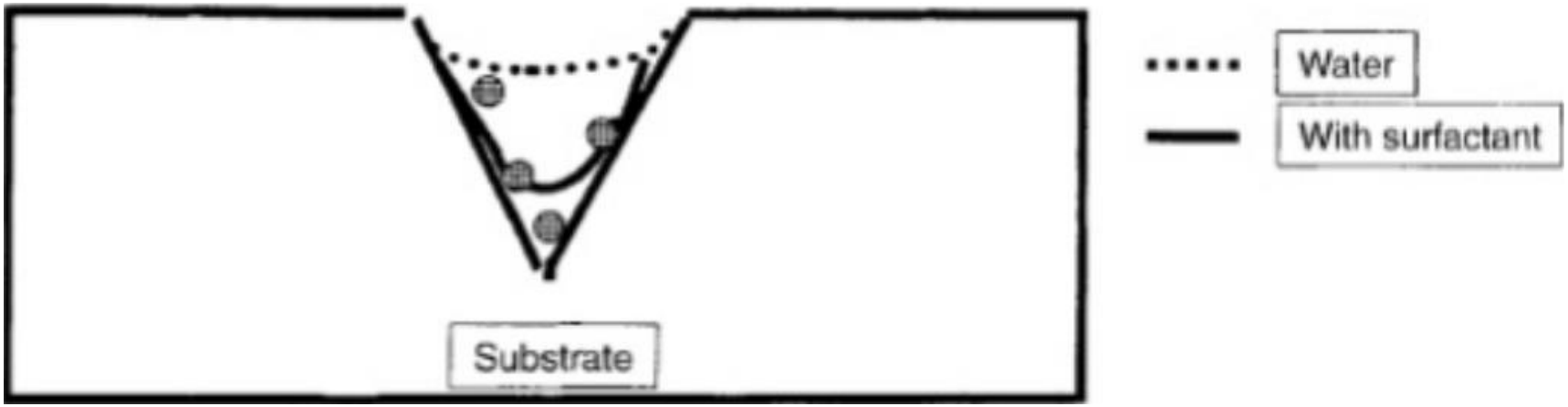
- Solubility
- Wetting
- Emulsification
- Dispersion
- Hydrolysis
- Oxidation
- Physical removal

Эффективность удаления загрязняющих веществ зависит от:

- Растворимость
- Смачивание
- Эмульгирование
- Диспергирование
- Гидролиз
- Окисление
- Физическое удаление

Очистка

- Растворимость должна учитываться при разработке:
  - метода очистки
  - метода отбора проб
- Смачивание может быть улучшено при использовании ПАВ



Очистка

- Эмульгирование – измельчение не растворимых капель жидкости за счет:
  - Приложения энергии
  - Использования ПАВ
- Эмульсия не стабильна и должна быть удалена из оборудования до ее разрушения.

Очистка

- Диспергирование – процесс разрушения твердых частиц в жидкости с целью их дальнейшего удаления.
- Гидролиз – процесс разрушения органических и неорганических веществ. Важно обеспечить растворимость продуктов путем подходящего pH моющего раствора.
- Окисление – процесс разрушения молекул при помощи использования сильных окислителей.

Очистка

Физическое удаление при помощи:

- Воды под давлением
- Механической очистки (Scrubbing)

Моющее средство
Водная очистка
Очистка органическим растворителем
Водой
ПАВ
Кислота / щёлочь
Окислители
Хелантов
Синергетические композиции ПАВ, хелантов, ионизирующих агентов, ингибиторов, консервантов

Разработка процесса очистки

- Синергетические композиции выпускаются как правило в виде концентрата.
- Разрабатываются с учетом:
  - Природы поверхности подлежащей очистке
  - Природы загрязнителя
  - Возможной (допустимой) температуры моющего раствора
  - Способов нанесения и удаления водного раствора моющей композиции
  - Химического состава воды для приготовления раствора

Очистка

- Пример работы синергетической композиции средства Poliform “Clean” (5%р-р) производства ТОВ Ойлайк.

При взаимодействии раствора средства с загрязненной поверхностью разрушается фронт пленки загрязнения.

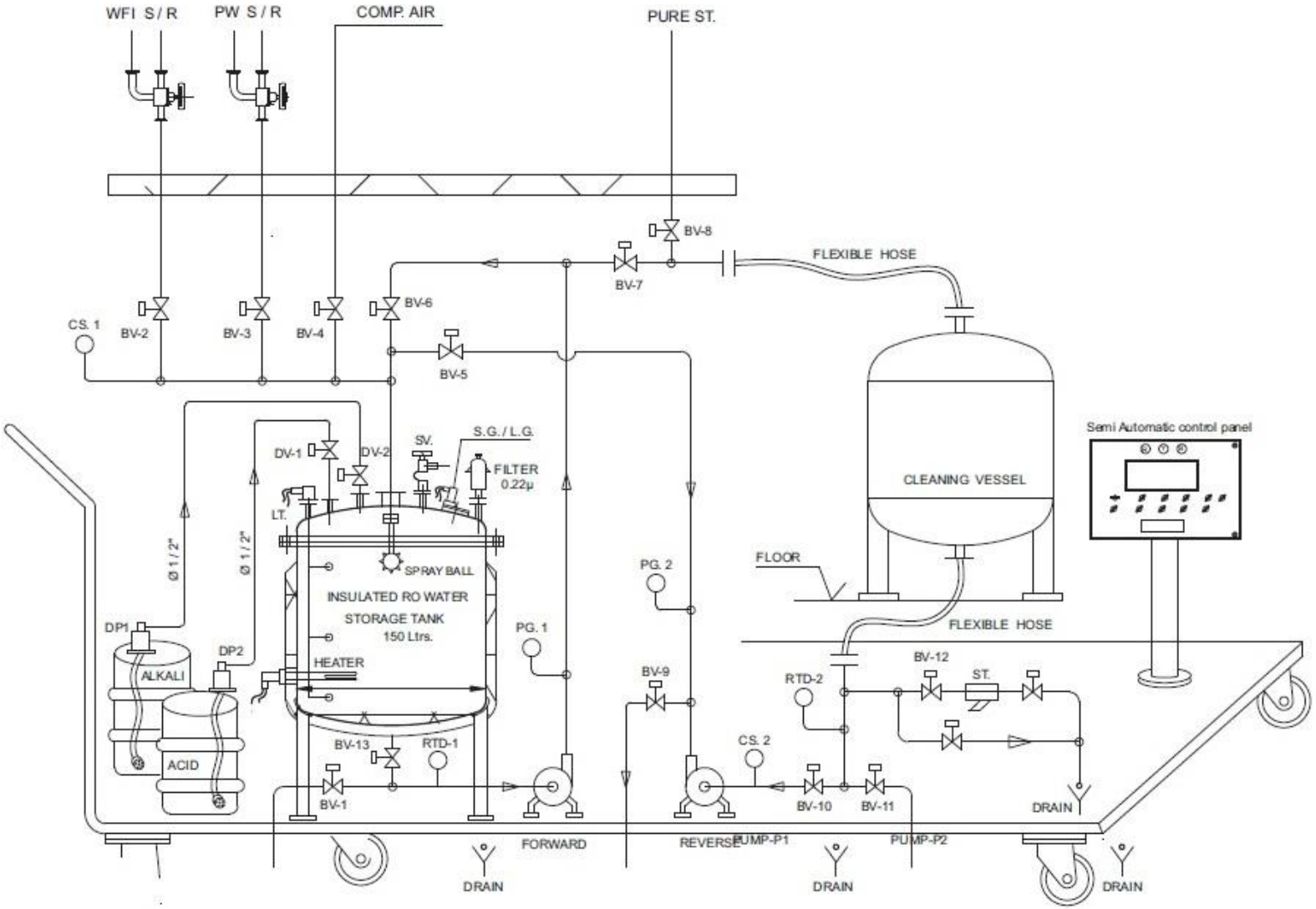
Очистка

- Органические растворители:
  - Ацетон
  - Метанол
  - Этилацетат
- ПАВ (surfactants)
  - SLS
  - SDS
  - Соли жирных кислот (Fatty acid salts)
- Кислоты
  - Гликолевая кислота (Glycolic acid)
  - H3PO4
  - Лимонная кислота (Citric acid)
- Окислители
  - H2O2
  - NaOCl
  - H3C-COOOH !

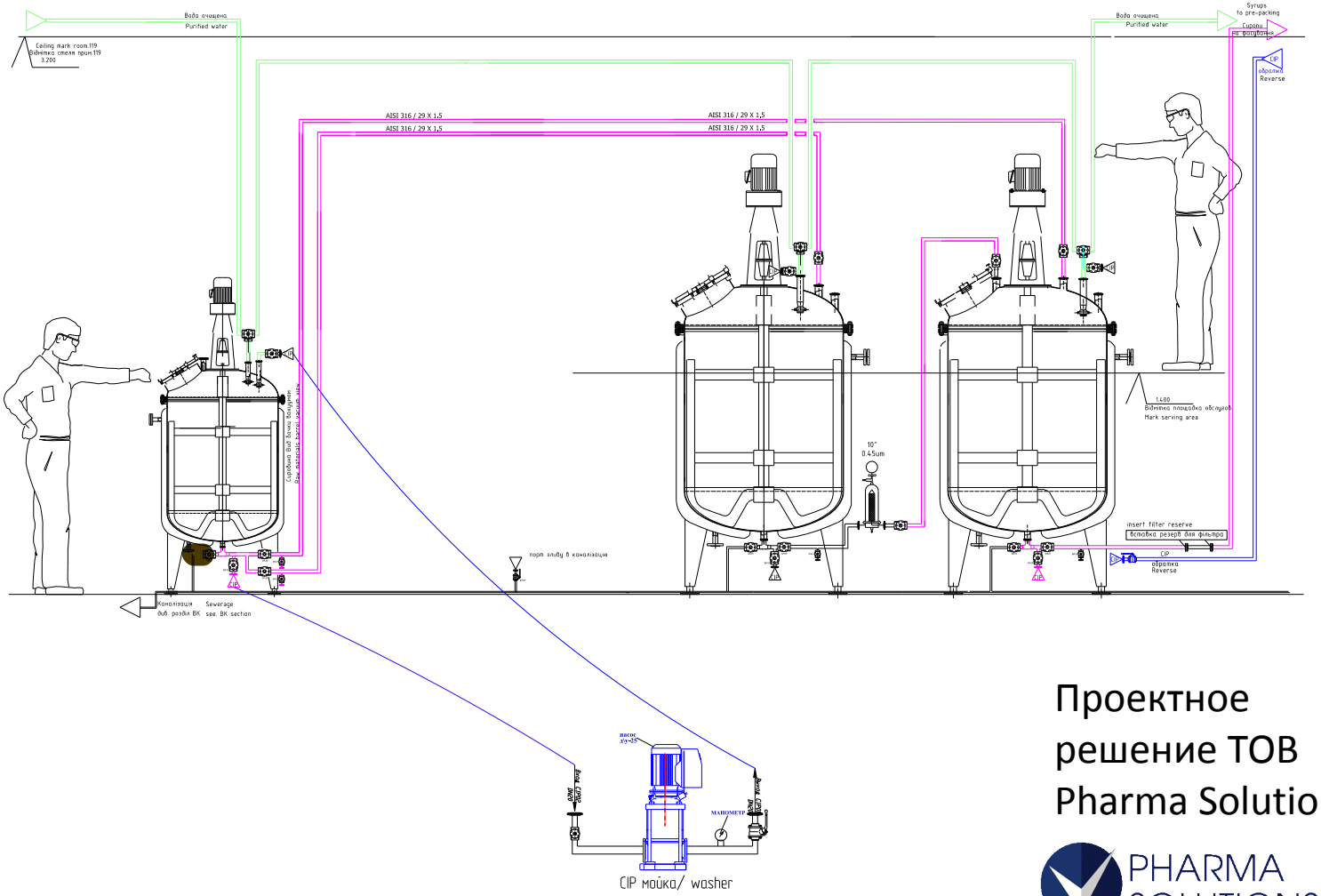
Разработка процесса очистки

- Автоматическая мойка (Automated Cleaning)
  - Fixed CIP
  - Передвижная установка (Portable CIP)
  - Parts Washer
  - Ultrasonic

CIP/SIP P&ID


WFI S/R
PW S/R
COMP. AIR
PURE ST.
BV-8
FLEXIBLE HOSE
BV-7
BV-6
CS. 1
BV-2
BV-3
BV-4
BV-5
S.G./L.G.
SV.
DV-1
DV-2
FILTER
0.22μ
LT.
Ø 1/2"
Ø 1/2"
SPRAY BALL
INSULATED RO WATER
STORAGE TANK
150 Ltrs.
HEATER
DP1
DP2
ALKALI
ACID
PG. 1
PG. 2
BV-9
BV-13
RTD-1
BV-1
FORWARD
REVERSE
PUMP-P1
PUMP-P2
DRAIN
DRAIN
DRAIN
DRAIN
CLEANING VESSEL
FLOOR
FLEXIBLE HOSE
Semi Automatic control panel
RTD-2
BV-12
ST.
CS. 2
BV-10
BV-11

CIP P&ID



Проектное решение ТОВ Pharma Solutions

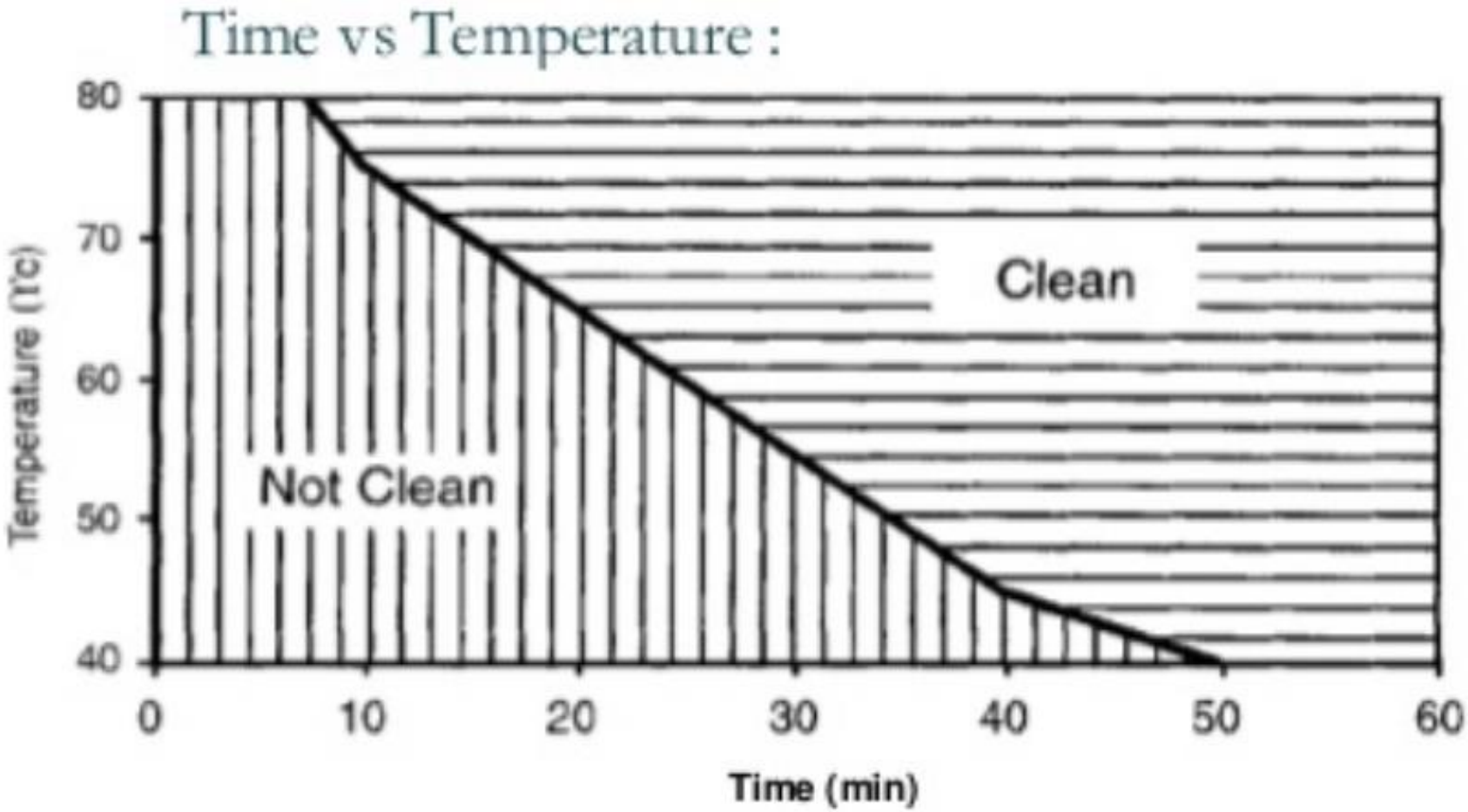
Очистка

- Ручная очистка (Manual)
  - Очистка щеткой (Brush)
  - Протирание (Wipe)
  - Очистка спреем (Spray)

PHARMA SOLUTIONS

- Параметры процесса очистки
  - Время
  - Действия
  - Моющее средство и его концентрация
  - Температура
  - Перемешивание / поток
  - Качество воды

Область процессных параметров для процесса очистки



Документация по процессу очистки

Типы документов по очистке

- **Регламентирующие – описывают процедуру выполнения очистки и отбора проб:**
  - **Стандартные рабочие методики по выполнению очистки**
  - **Стандартные рабочие методики по отбору проб**
- **Регистрирующие – результаты выполненных процедур очистки и отбора проб:**
  - **Журналы по очистке**
  - **Протоколы по очистке**
  - **Этикетки на оборудование**
  - **Протоколы отбора проб/контроля**

СОП по очистке

- Для одного оборудования / продукта или для группы
- низкая автоматизация процесса очистки требует большую детализацию операций по очистке
- не должно быть двояко трактования
- необходимо регламентировать макс. время хранения грязного оборудования до очистки и чистого оборудования после очистки

СОП по очистке

- Способ и места отбора проб для контроля эффективности очистки или ссылка на соответствующую СОП
- Результаты контроля могут иметь положительный или отрицательный результат, поэтому должны быть определены дальнейшие действия:
  - способ «доочистки» оборудования после получения отрицательных результатов контроля
  - места отбора проб после дополнительной очистки

СОП по отбору проб

- Для одной единицы оборудования или для группы
- Не должны включать различные варианты выполнения
- Места/участки, с которых берут пробу
- Способ снятия свабом загрязнения с поверхности
- Способ отбора промывных вод

СОП по отбору проб

- Использование шаблона при отборе проб свабами
- Сваб (тип и поставщик)
- Способ извлечения
- Правила обращения с пробой
- Регистрация отбора проб и регистрация результатов проведения контроля на содержание загрязняющих веществ

Токсикологическая оценка
Toxicological Evaluation

Токсикологическая оценка (Toxicological Evaluation)

- Описано в руководстве п.п. 3.6; 5.20

- Токсикологическая оценка должна основываться не на токсичности или терапевтическом эффекте вещества, а на Основном/критическом эффекте (Lead/Critical Effect)

Токсикологическая оценка

Токсикологическая оценка описана в:

- **Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012**
- **Гармонизированное руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 «Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування»**
- **ICH Q3C(R6) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS**

Токсикологическая оценка

С точки зрения безопасности пациента должны рассматриваться не только те воздействия, которые оказываются на него в период применения препарата, но и отложенные воздействия (образование опухолей, влияние на генетический материал, влияние на следующее поколение)

Токсикологическая оценка

К самым опасными категориям Основного / критического эффекта относятся:

- **Аллергенные реакции**
- **Генотоксичные воздействия**
- **Карциногенные воздействия**
- **Тератогенные воздействия (репротоксичность)**
- **Другие эффекты новых малоизученных молекул**

Токсикологическая оценка

- **Руководство EMA обращает внимание на то, что текущие используемые критерии (критерии руководства PIC/S) и определенные на их основе допустимые остаточные количества веществ не учитывают существующие фармакологические и токсикологические данные и могут оказаться не достаточно «жесткими».**

Токсикологическая оценка

- В Руководстве EMA описана Допустимая Суточная Экспозиция (PDE permitted daily exposure), определение которой для каждого индивидуального вещества должно стать результатом структурированной научной оценки всей доступной фармакологической и токсикологической информации, включая клинические и неклинические данные.

Токсикологическая оценка

- **Также, Руководство EMA содержит ссылки на ряд других дополняющих документов:**

- **Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95 in conjunction with CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 and CPMP/QWP/8567/99).**

Токсикологическая оценка

- VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).
- ICH Q3C (R4) “Impurities: Guideline for Residual Solvents”
- Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02).

Токсикологическая оценка

➢ **Основные этапы токсикологической оценки:**

- **Определение временных рамок**
- **Определение необходимых ресурсов**
- **Выбор источников научных данных**
- **Сбор, обобщение информации, расчет PDE, формирование отчетов**
- **Сопоставление новых критериев приемлемости с существующими**

Токсикологическая оценка

На данный момент лишь незначительное количество предприятий имеет такой ресурс, поэтому возможны следующие варианты его привлечения:

- **Штатный сотрудник**
- **Проектная работа**
- **Аутсорсинговая модель**

Токсикологическая оценка

- Сбор, обобщение информации, расчет PDE, формирование отчетов
- Важным аспектом является качество данных
- Многие испытания, проведенные в прошлом, и их результаты могут быть неубедительными

Токсикологическая оценка

Определение PDE (Допустимой Суточной Экспозиции/Permitted Daily Exposure) включает в себя:

i) **Идентификацию опасности на основе имеющейся информации**

ii) **Идентификацию «критических воздействий»**

iii) **Определение NOAEL для установленных «критических воздействий»**

iv) **Применение дополнительных факторов неопределенности (изменчивости)**

Токсикологическая оценка

- **Определение PDE (Допустимой Суточной Экспозиции/Permitted Daily Exposure) представляется уравнением:**

$$\mathbf{PDE} = \frac{\mathbf{NOAEL} \times \mathbf{BW}}{\mathbf{F1} \times \mathbf{F2} \times \mathbf{F3} \times \mathbf{F4} \times \mathbf{F5} \times \mathbf{PK} \times \mathbf{MF}}$$

$$PDE = \frac{NOAEL * \text{масса тела}}{F1 * F2 * F3 * F4 * F5}$$

Единицы измерения PDE=мг/кг

Масса тела принимается 70 кг. Если целевыми пациентами могут выступать дети, при расчете должен быть выбран соответствующий наименьший вес для допустимого возраста.

Токсикологическая оценка

Modifying Factor (MF) - a factor to address uncertainties not covered by the other factors

PK - Pharmacokinetic Adjustments

Факторы F1-F5:

- **F1 – экстраполяционный межвидовой фактор (от 2 до 12)**
  - **=5 крыса – человек**
  - **=12 мыша – человек**
  - **=2 собака – человек**
  - **=2,5 кролик – человек**
  - **=3 обезьяна – человек**
  - **=10 другие животные – человек**

Токсикологическая оценка

Факторы F1-F5:

- F2 – внутривидовой фактор вариабельности
- всегда=10

Токсикологическая оценка

Факторы F1-F5:

- **F3 – фактор (от 1 до 10), учитывающий длительность изучения хронической токсичности**
  - **=1, для испытаний которые длились, по крайней мере, половину продолжительности жизни вида (1 год для крыс, кроликов, 7 лет для котов, собак, обезьян)**
  - **=1, испытания, охватывающие весь цикл органогенеза**
  - **=2, для крыс 6 месяцев, 3,5 года для других**
  - **=5, для крыс 3 месяцев, 2 года для других**
  - **=10, для краткосрочных испытаний (до 4 недель)**

Токсикологическая оценка

Факторы F1-F5:

- **F4 – фактор (от 1 до 10), применяемый в случаях серьезной токсичности, например не генотоксическая канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность.**

Токсикологическая оценка

Факторы F1-F5:

- **F5 – фактор, учитывающий наличие данных по NOAEL, LOAEL.**
  - **=1, если NOAEL известен**
  - **=10, если LAOEL не известен**
  - **=промежуточные значения в зависимости от серьезности токсического эффекта.**

Токсикологическая оценка

СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ
ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ (PDE)

Назва компанії

Адреса компанії

Прізвище експерта та його підпис **Дата**

Дата оцінювання

Хімічна(і) назва(и)

Виявлена небезпека

	Так	Ні	Невідомо
Генотоксична дія			
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства			
Канцерогенна дія			
Сильна сенсибілізуюча дія			

Підстави для PDE
Обґрунтування вибору «основного» критичного ефекту, використаного для остаточного розрахунку PDE.
NOAEL і застосовані коригувальні коефіцієнти, на підставі яких обчислений PDE.

Література
Публікації, використані для ідентифікації критичного ефекту та дози.

Резюме експерта (curriculum vitae)

Токсикологическая оценка

- Сопоставление новых критериев приемлемости с существующими
- Для большинства АФИ новый критерий будет выше чем критерий, основанный на терапевтической дозе
- В противном случае необходимо сравнить новый критерий с полученными в ходе валидации результатами и, при необходимости, провести повторную валидацию для того же метода очистки либо изменить существующий метод очистки, если он не достаточно эффективен

Разработка протокола валидации очистки

расчет МАСО

выбор наихудшего случая

расчет критериев максимально допустимого остаточного количества АФИ

брикетирование и выбор наихудшего случая

подтверждение времени хранения чистого и грязного оборудования

Виды документов по валидации

- **Регламентирующие – описывают план и методики выполнения действий:**
  - **Основной валидационный мастер-план**
  - **Протоколы валидации**
  - **Программа ревалидации**

- **Регистрирующие – отражают результаты выполненных действий:**
  - **Отчеты о валидации**
  - **Сводные отчеты о валидации**
  - **Формы для регистрации**

Требования к протоколу и отчету

- Следует разработать письменный протокол с указаниями, каким образом будет проведена валидация очистки.
- В протоколе должны быть указаны критические этапы и критерии приемлемости

Требования к Протоколу и Отчету

- **Согласование и утверждение**
  - **Специалисты по валидации**
  - **Руководитель валидационной группы / начальник отдела валидации / начальник отдела QA**
  - **Руководители других структурных подразделений**
  - **Лица, ответственные за валидацию на предприятии**

- **Ознакомление Уполномоченного лица с результатами валидации очистки**

Пример: содержание протокола по валидации очистки в Pharma Solutions LTD

1. **Сокращения и определения**
2. **Объект валидации**
3. **Цель валидации**
4. **Ход и объем валидационных работ**
5. **Сокращения и определения**
6. **Распределение обязанностей**
7. **Исходная документация**
8. **Описание объекта валидации**
9. **Перечень испытаний и оценка параметров**
10. **Выводы по необходимости дальнейшей валидации**

Пример: содержание протокола по валидации очистки в Pharma Solutions LTD

Приложение 1. Расчет PDE

Приложение 2. Матрица расчета критериев приемлемости

Приложение 3. Схематическое изображение процесса производства и наихудший случай

Приложение 4. Матрица выбора препаратов “наихудшего случая”

Требования EU GMP, приложение 15

«Наихудший случай» определяется для:

- **подобных продуктов**
- **подобных процессов**
  - **производства**
  - **очистки**
- **типов оборудования**

Допустимо проведение валидации на одной конкретной единице, а не на всех, при должном обосновании.

Требования EU GMP, приложение 15

- В некоторых случаях программа валидации может занять значительное время.
- При необходимости, программа может быть дополнена верификацией после каждой произведенной серии (например, Investigational Medicinal Product (IMP) или отработка технологии)
- т.е. до завершения программы валидации продукция должна выпускаться на рынок с учетом полученных данных по верификации очисти от определенных компонентов, представляющих потенциальную угрозу

Требования EU GMP, приложение 15

- Необходимо учитывать уровень автоматизации процесса

- Валидация должна проводиться в пределах нормального рабочего диапазона работы оборудования и приборов

- При проведении валидации необходимо выявить факторы вариабельности, влияющие на эффективность (детализация процедур, человеческий фактор) и смоделировать их

Требования EU GMP, приложение 15

- **Обоснование критериев приемлемости должно базироваться на научных данных и знаниях а не эмпирических подходах (10 ppm, 1/1000 TD и т.д.)**

- **Количественные пределы остатков должны базироваться на токсикологической оценке.**

- **NB! НЕ ПУТАТЬ С ТОКСИЧНОСТЬЮ**

Требования EU GMP, приложение 15

- **Обоснование критериев приемлемости необходимо указать в документации по оценке рисков с соответствующими референтными ссылками.**

- **Токсикологическая оценка может быть не применима в ограниченном числе случаев, например, в следствии денатурации белковых молекул.**

- **В таких случаях могут применяться неспецифические методы (TOC, conduct)**

Требования EU GMP, приложение 15

- **Программа валидации должна учитывать риски, связанные с контаминацией микроорганизмами и эндотоксинами**

- **В случае производства кампании «наихудший случай» - макимальная длительность или количество выпущенных серий**

Требования EU GMP, приложение 15

- Для определения препарата «наихудшего случая» можно использовать критерии:
  - Растворимость
  - Легкость очистки (субъективно)
  - Токсичность
  - Активность

- Необходимо проводить оценку влияния в случае выпуска новой продукции (пересмотр наихудшего случая и матрицы очистки согласно процедуры контроля изменений)

Требования EU GMP, приложение 15

- **Протоколы испытаний должны содержать информацию относительно способов, средств, мест отбора проб**

- **Эффективность методов отбора проб (сваб, промывная вода) должны быть подтверждены, т.е. определена степень переноса (высвобождения)**

- **Это основной критерий для окончательного выбора способа отбора с конкретного типа поверхности**

Требования EU GMP, приложение 15

- **Количество необходимых циклов очистки для валидации должно определяться на основании оценки рисков**

- **Если некоторые виды очистки не достаточно эффективны – необходимо применять другие технические и организационные мероприятия для минимизации рисков перекрестной контаминации**

- **Для ручной очистки необходимо проводить верификацию с обоснованной периодичностью**

Рекомендации PIC/S

7.11 Установка допустимых пределов

- Обоснование выбранных пределов должно логически основываться на свойствах применяемых материалов
- Пределы должны быть такими, чтобы их можно было достичь и проверить

PIC/S

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 006-3
25 September 2007

RECOMMENDATIONS

ON

VALIDATION MASTER PLAN
INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION
NON-STERILE PROCESS VALIDATION
CLEANING VALIDATION

Рекомендации PIC/S

- **Могут применяться подходы для установки пределов:**
  - **Валидация очистки для каждого продукта**
  - **Группировка на семейства и выбор продукта, представляющего «наихудший случай»**
  - **Группировка, основанная на риске:**
    - **хорошо растворимые продукты,**
    - **с одинаковым действием,**
    - **высокотоксичные продукты,**
    - **трудно обнаруживаемые**

Спасибо за внимание

Полная презентация насчитывает 135 слайдов, данная презентация представлена в информационных целях и описывает принципы валидации очистки, которые используются компанией Pharma Solutions LTD

По вопросам прошу обращаться по адресу

Email: denys.ostrovnoy@gmail.com

Skype: Denys.Ostrovnoy

Mob. Tel: +38 050 4443955