

**Производство лекарственных средств  
ПРОЦЕССЫ ПАРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў  
ПРАЦЭСЫ ПАРАВОЙ СТЭРЫЛІЗАЦЫІ**

**Издание официальное**

---

---

**Департамент фармацевтической  
промышленности Министерства  
здравоохранения Республики Беларусь**

**Минск**

**Ключевые слова:** стерилизация, процесс, пар, насыщенный пар, аттестация

## Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС»  
ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «24» декабря 2013 г. № 71

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

## Содержание

1 Область применения .....	1
2 Нормативные ссылки .....	1
3 Термины и определения .....	1
4 Общие положения .....	3
5 Технические требования к паровым стерилизаторам .....	3
6 Разработка процессов стерилизации паром .....	6
7 Аттестация паровых стерилизаторов и валидация процессов стерилизации с использованием пара .....	14
8 Эксплуатация, техническое обслуживание паровых стерилизаторов и текущий контроль (мониторинг) процессов стерилизации паром .....	21
Приложение А (справочное) Основные циклы стерилизации .....	30
Приложение Б (рекомендуемое) Требования различных руководств и стандартов по валидации процесса стерилизации паром.....	35
Библиография .....	41

№ 2023113112749.218906.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"  
Дата печати: 13.11.2023 11:27:49 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич



## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

### Производство лекарственных средств ПРОЦЕССЫ ПАРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

#### Вытворчасць лекавых сродкаў ПРАЦЭСЫ ПАРАВОЙ СТЭРЫЛІЗАЦЫІ

Manufacture of medicinal products  
Sterilization processes using moist heat

Дата введения 2014-04-01

### 1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные требования к процессам стерилизации, осуществляемым в стерилизаторах, с использованием в качестве стерилизующего средства пара.

В настоящем техническом кодексе устанавливаются требования к разработке, валидации и текущему контролю процессов заключительной стерилизации лекарственных средств в герметизированной упаковке, а также стерилизации компонентов первичной упаковки, оборудования, одежды и вспомогательных материалов, необходимых для производства стерильной продукции.

### 2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 199-2009 (09140) Надлежащая производственная практика. Порядок подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов

ТКП 433-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств

СТБ ЕН 554-2004 Стерилизация медицинских изделий. Валидация и текущий контроль процесса стерилизации с использованием влажного тепла

СТБ ISO 9001-2009 Системы менеджмента качества. Требования

ГОСТ ИСО 11134-2002 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

### 3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в ТКП 030, ТКП 199, СТБ ЕН 554, ГОСТ ИСО 11134, а также следующие термины с соответствующими определениями:

**3.1 балластировка:** Поддержание избыточного давления на протяжении всего цикла стерилизации.

**3.2 биологический индикатор (biological indicator):** Препарат микроорганизмов с известной концентрацией и устойчивостью, характеризующийся предсказуемой скоростью гибели в результате воздействия известных физических или химических факторов, размещаемый непосредственно в стерилизуемых объектах или, чаще всего, на инертных носителях. Биологические индикаторы служат в качестве провокационных проб для проверки эффективности процесса стерилизации.

**3.3 бионагрузка (bioburden):** Видовой состав и количество жизнеспособных микроорганизмов в расфасованной герметизированной продукции (наполненном флаконе, ампуле, бутылке, пластмассовом контейнере) перед заключительной стерилизацией.

Примечание – В качестве бионагрузки обычно рассматриваются наиболее термоустойчивые виды (штаммы) микроорганизмов из обнаруженных во время мониторинга.

**3.4 величина F (F value):** Мера летального воздействия процесса стерилизации на микроорганизмы, выраженная в единицах времени стерилизационной обработки при определенном значении температуры и использовании эмпирически установленной величины z для микроорганизмов.

**3.5 время стерилизационной выдержки (holding time, dwell time):** Период времени, в течение которого температура во всех точках загрузки поддерживается в пределах диапазона температуры стерилизации.

Примечание – Время стерилизационной выдержки начинается сразу же по истечении времени уравнивания.

**3.6 время уравнивания (equilibration time):** Интервал времени с момента достижения температуры стерилизации в контрольной точке измерения и достижением температуры стерилизации во всех точках стерилизационной загрузки.

**3.7 детектор воздуха (air detector):** Прибор, встроенный в паровой стерилизатор, для обнаружения наличия воздуха в камере с использованием специально сконструированного и калиброванного датчика температуры или давления.

**3.8 загрузка стерилизатора (загрузка) (loading):** Предметы, которые стерилизуют одновременно в одной камере стерилизатора.

**3.9 конфигурация загрузки (load configuration):** Заданные во время разработки процесса конфигурация внутри стерилизационной камеры элементов фиксированных частей камеры, а также пространственное расположение, типы и количество предметов загрузки, предназначенных для стерилизации.

**3.10 летальность процесса (process lethality):** Способность процесса стерилизации инактивировать микроорганизмы.

Примечание – Летальность определяют путем количественной оценки гибели микроорганизмов или путем установления и измерения требуемых физических параметров.

**3.11 пар (moist heat):** Стерилизующее средство на основе тепловой энергии, присутствующей в подаваемой влаге, используемое с целью обеспечения летальности процесса.

**3.12 паровоздушная смесь (air-steam mixture):** Однородная смесь воздуха и насыщенного пара, используемого для стерилизации.

Примечание – Воздух используют для компенсации давления, возникающего в герметичных контейнерах и превышающего давление насыщенного пара (при стерилизации герметичных флаконов с растворами).

**3.13 пористый материал (porous material):** Материал или структура упаковки или стерилизуемого предмета, требующие проникновения пара внутрь предмета для осуществления его стерилизации.

**3.14 разработка процесса стерилизации (sterilization cycle development):** Исследования и разработка воспроизводимого процесса, с помощью которого продукция может быть стерилизована без повреждений до вероятности сохранения нестерильных единиц продукции не более  $10^{-6}$ .

**3.15 стерилизационный цикл (sterilization cycle):** Автоматически выполняемая в стерилизаторе последовательность стадий процесса, целью которого является стерилизация предметов загрузки.

**3.16 стерилизация с использованием биоагрузки (bioburden sterilization):** Процесс стерилизации, обеспечивающий вероятность выживания менее  $10^{-6}$  для наиболее устойчивых изолятов биоагрузки. Требуется полная информация по количеству и терморезистентности биологической нагрузки с постоянным ее мониторингом во время текущего производства.

**3.17 стерилизация с использованием биоагрузки и биоиндикаторов (bioburden/biological indicator sterilization):** Процесс стерилизации, обеспечивающий вероятность выживания  $10^{-6}$  для биоагрузки, что демонстрируется путем использования биологических индикаторов с известной величиной D. Биологический индикатор может быть не полностью инактивирован после выполненного цикла стерилизации. Требуется информация по количеству и терморезистентности биологической нагрузки с постоянным ее мониторингом во время текущего производства.

**3.18 суммарная величина F<sub>0</sub> (accumulated F<sub>0</sub>):** Время стерилизации, эквивалентное времени стерилизационной обработки при 121 °C, при условии, что величина z равна 10 °C. Суммарная (накопленная) величина F<sub>0</sub> может измеряться на стадии выдержки или в течение всего цикла стерилизации с учетом стадии нагрева и охлаждения.

**3.19 температура стерилизации (sterilization temperature):** 1) Минимальная температура диапазона температур стерилизации. 2) Заданная температура в стерилизационной камере на стадии стерилизационной выдержки. 3) Наименьшая температура в камере стерилизатора на стадии стерилизационной выдержки [4].

**3.20 температурный диапазон стерилизации (sterilization temperature band):** Допустимый температурный диапазон, поддерживаемый в загрузке в течение времени стерилизационной выдержки.

## 4 Общие положения

4.1 Процессы стерилизации продукции, упаковочных материалов, оборудования, одежды, вспомогательных принадлежностей с использованием пара (далее – процессы стерилизации) должны разрабатываться с учетом природы стерилизуемых материалов, влияния температуры и продолжительности выдержки на стабильность продукции/устойчивость материалов и данных по предстерилизационной бионагрузке стерилизуемых объектов (для контейнеров, заполненных водными растворами).

4.2 Процедуры стерилизации должны быть установлены, документально оформлены и утверждены до их применения.

4.3 Процессы стерилизации до их формального утверждения должны быть полностью валидированы для подтверждения их пригодности в условиях промышленного производства. Их следует подвергать периодической ревалидации в установленном порядке (но, согласно ТКП 030 не реже одного раза в год) и внеплановой повторной валидации в случае существенных изменений, используя те же методы и схемы загрузки, которые применялись во время первоначальной валидации.

4.4 Должен выполняться постоянный контроль процессов стерилизации во время серийного промышленного производства.

4.5 Успешная разработка, валидация процесса стерилизации и текущая эксплуатация стерилизационного оборудования требуют учета физических и микробиологических аспектов процесса.

4.6 Стерилизация с использованием пара достигается путем прямого контакта элементов загрузки с насыщенным паром приемлемой степени чистоты (см. ТКП 199) с последующей его конденсацией или посредством передачи тепла от нагретой среды (водяного пара, паровоздушной или водовоздушной смеси) через стенки герметичной первичной упаковки к продукции в жидкой форме. В целом можно выделить три основных фактора, непосредственно влияющие на эффективность процесса стерилизации: время выдержки, температуру и устойчивость микроорганизмов.

Примечание – Для стерилизации пористой загрузки к дополнительным факторам относятся полнота удаления воздуха из камеры и предметов загрузки, а также физико-химические показатели водяного пара.

4.7 При разработке и валидации процессов стерилизации могут применяться два основных метода: избыточной обработки (многократного уничтожения) и метод, основанный на вероятности выживания (см. также ТКП 433 (Приложение Б)).

4.8 Требования к стерилизационному оборудованию и процессам стерилизации различаются для разных типов загрузки. Выделяют следующие виды процессов стерилизации:

- стерилизация загрузки, включающая пористые термоустойчивые материалы;
- стерилизация загрузки, включающая пористые термолабильные материалы;
- заключительная стерилизация расфасованной продукции в герметичной первичной упаковке.

## 5 Технические требования к паровым стерилизаторам

5.1 Современные паровые стерилизаторы, используемые в фармацевтическом производстве, должны иметь следующие конструктивные и технические характеристики [1]:

- быть сконструированы как сосуды, работающие под давлением согласно национальным требованиям, эквивалентным международным нормам стандартизации, например, камера должна выдерживать давление, по крайней мере, на 50 % превышающее предполагаемое внутреннее давление пара;

- иметь систему индикации и управления температурой, так как температура является основным регулируемым фактором в процессе термической стерилизации;

- иметь независимую от системы индикации и/или управления систему регистрации температуры;

- иметь термостатический (активный) конденсатоуловитель (открытый в холодном и закрытый в горячем состоянии) для удаления воздуха и/или конденсата из камеры.

Примечание – По мере того, как накапливается конденсат или воздух, уловитель открывается вследствие небольшого снижения температуры и воздух/конденсат удаляется из камеры;

- иметь таймер цикла и (обычно) систему управления циклом.

Примечание – В зависимости от стерилизатора эта система может быть или вполне простой, или достаточно сложной для обеспечения различных технических возможностей;

- иметь рубашку (кожух), заполняемую паром и/или изоляционное покрытие.

Примечание – Некоторые лабораторные стерилизаторы и стерилизаторы специального назначения не имеют рубашки. При наличии паровой рубашки, давление и температура пара в ней должны быть ниже, чем в камере, чтобы избежать перегрева;

- иметь механизм, предотвращающий открывание дверей при наличии повышенного давления в камере; устройство блокирования может приводиться в действие непосредственно внутренним давлением или косвенным путем посредством автоматического выключателя; дверь может быть поворотного, откидного или сдвижного типа;

- иметь вентиляционный фильтр, способный удерживать микроорганизмы; фильтр должен быть приспособлен к стерилизации на месте во время цикла;

- иметь приборы, измеряющие и регистрирующие давление в камере.

Примечание – В стерилизаторах проходного типа (с двумя дверями на противоположных сторонах) обычно устанавливаются два манометра для индикации давления в камере;

- иметь порты для ввода в камеру температурных датчиков при проведении валидационных испытаний.

**5.2** Паровые стерилизаторы должны быть оборудованы, по крайней мере, следующими контрольно-измерительными и регистрирующими приборами [2]:

- прибором, показывающим температуру в стерилизационной камере;

- самопишущим прибором для регистрации температуры в камере стерилизатора;

- прибором, показывающим давление в камере стерилизатора;

- самопишущим прибором для регистрации давления в камере стерилизатора;

- прибором, показывающим давление в рубашке стерилизатора (если стерилизатор снабжен рубашкой);

- манометром давления пара, если используется отдельный парогенератор;

- манометром абсолютного давления для текущей проверки камеры стерилизатора на герметичность (при использовании в цикле стадии вакуумирования).

**5.3** Паровые стерилизаторы должны быть сконструированы как цилиндрические или прямоугольные камеры с рабочим объемом, позволяющим равномерно и упорядоченным образом разместить все элементы загрузки. Стерилизаторы должны быть оборудованы одной или двумя герметичными дверями (автоклавы проходного типа). Во время стерилизации двери должны блокироваться специальным механизмом, пока в камере сохраняется повышенное давление или температура (обычно превышающая 80 °С). В больших стерилизаторах камера должна быть окружена рубашкой, используемой для более быстрого прогрева камеры и поддержания более равномерной температуры по всему объему загрузки. Этот же кожух может заполняться водой в конце цикла для более быстрого охлаждения и уменьшения общей продолжительности цикла. Пол прямоугольной камеры должен иметь наклон к дренажному каналу (сливу), через который удаляется воздух и конденсат. Температура контролируется в зоне дренажного слива, а также температурными датчиками, помещенными в модельную упаковку (например, стерилизуемые контейнеры с раствором). Цикл стерилизации должен управляться автоматически с помощью таймера, отвечающего на сигнал датчика температуры или давления.

**5.4 Стерилизаторы, предназначенные для заключительной стерилизации жидких лекарственных средств [3]**

**5.4.1** Стерилизаторы такого типа отличаются следующими характеристиками:

- в качестве стерилизующего средства используется не только насыщенный пар, но и смесь пар-воздух или вода-пар-воздух;

- термической блокировкой двери (пока температура не снизится до 80 °С) для предохранения персонала и стеклянных контейнеров от разрушения при резких перепадах температуры.

Примечание – Рабочий цикл для стерилизации продукции в полимерных контейнерах позволяет открыть двери при снижении температуры до 90 °С, что предотвращает помутнение полимерных стенок;

- охлаждение выполняется обычно посредством распыления в камере воды;

- на протяжении всего цикла или некоторых стадий в камере поддерживается избыточное («балластное») давление с помощью воздуха для предотвращения избыточной разницы давления между содержимым контейнеров и камерой.

**5.4.2** Если стерилизаторы предназначены для стерилизации полимерных контейнеров, как правило, необходимо применять модифицированный цикл стерилизации:

- балластировка давлением для предотвращения избыточной разницы давления между содержимым контейнеров и камерой, способной вызвать их разрыв;

- проектное давление для камеры стерилизатора должно быть, по крайней мере, на 10 % выше разрешенного давления; рабочее избыточное давление составляет обычно 3,3 бар для температуры стерилизации 121 °С;

- термическая блокировка дверей должна быть установлена на температуру не менее 90 °С.

**5.4.3** В теплообменнике для воды должно быть предусмотрено подключение датчиков давления, таким образом, чтобы можно было контролировать давление в первичном контуре и перепад давления между первичным и вторичным контуром.

**5.4.4** Величина  $F_0$  является мерой летальности процесса стерилизации и характеризует время, эквивалентное времени воздействия пара на загрузку при стандартной температуре 121 °С [4], [5], [12]. При ее расчете обычно учитываются стадии нагрева и охлаждения загрузки. Величина  $F_0$  может использоваться вместо стандартного соотношения время-температура для определения того, достигнуты ли условия стерилизации во время конкретного цикла. Это может оказаться полезным для чувствительной к теплу загрузки, которая выдерживает тепловую обработку во время стадии выдержки, но не

дополнительную обработку на стадиях нагрева и охлаждения.

Примечание – Современные стерилизаторы оборудованы микропроцессором, который способен не только контролировать время, температуру, давление, но и рассчитывать величину летального воздействия за определенный промежуток времени, а также интегрировать полученные величины в суммарную величину  $F_0$  в режиме реального времени. Величина  $F_0$  может выводиться на экран или печататься вместе с другими параметрами для информирования оператора или использоваться для автоматического контроля окончания цикла стерилизации.

**5.4.5** Стерилизаторы с контролем величины  $F_0$  должны быть оборудованы температурным датчиком, помещенным в контейнер, находящийся в участке с наименьшей, определенной во время аттестации величиной  $F_0$  («холодное пятно»). Термочувствительный элемент датчика должен располагаться в наименее прогреваемой зоне контейнера (определенной по результатам картирования). Датчик температуры присоединяется к записывающему устройству, отображающему накопленную величину  $F_0$  на протяжении цикла.

**5.4.6** Стерилизаторы с системой контроля на основе расчета величины  $F_0$ , должны иметь, по крайней мере, два температурных датчика, помещенных в два разных контейнера, расположенных в участке с наименьшей, определенной во время аттестации, величиной  $F_0$ . Датчик с меньшей суммарной/накопленной величиной  $F_0$  в любой из моментов времени должен использоваться для управления циклом.

**5.4.7** Записывающее устройство должно выводить на дисплей значение величины  $F_0$ , мин, рассчитанное по следующей формуле (1):

$$F_0 = \sum 10^{(T-121,1)/z} \Delta t, \quad (1)$$

где  $\Delta t$  – выбранный интервал времени, мин;

$z$  – температурный коэффициент (величина, связывающая термостойкость микроорганизмов и изменение температуры),  $^{\circ}\text{C}$ ;

$T$  – средняя температура в течение выбранного интервала,  $^{\circ}\text{C}$ .

Чем менее продолжительные интервалы времени, тем точнее рассчитанная суммарная величина  $F_0$  будет отражать поглощенную тепловую энергию.

Интервал  $\Delta t$  должен составлять не более 2 с.

Любое компьютерное программное обеспечение, используемое для расчета  $F_0$ , должно быть валидировано, все его модификации должны контролироваться.

## 5.5 Стерилизаторы, предназначенные для стерилизации пористых материалов [3]

**5.5.1** К категории пористых материалов относятся одежда, инструменты и принадлежности, трубки и шланги, компоненты первичной упаковки (например, резиновые пробки), картриджные, дисковые, глубинные фильтры, которые упаковываются или заворачиваются в пористые материалы, такие как бумага или ткани.

**5.5.2** Стерилизаторы, предназначенные для стерилизации пористых материалов, должны соответствовать техническим требованиям, приведенным в [2].

**5.5.3** Стерилизация в таких автоклавах достигается путем прямого контакта загрузки с насыщенным паром высокой степени чистоты, для термоустойчивых материалов – предпочтительно при температуре  $134^{\circ}\text{C}$ .

**5.5.4** Стерилизаторы, предназначенные для обработки пористых материалов, отличаются от других высокотемпературных паровых стерилизаторов следующими характеристиками:

- поскольку пористые материалы удерживают воздух и влагу, стерилизаторы должны быть оборудованы вакуумной системой для удаления подавляющей части воздуха из камеры и загрузки, прежде чем запустить пар в камеру. Создание разрежения на стадии сушки также должно способствовать существенному сокращению продолжительности данной стадии цикла и более эффективному удалению влаги;

- в камере должен размещаться детектор наличия воздуха для обеспечения того, что стадия стерилизационной выдержки не запустится, пока из камеры не будет удалено достаточное количество воздуха;

- наличие прогреваемой рубашки в корпусе для предотвращения образования конденсата на стенках камеры и лучшего высушивания загрузки после стерилизации.

**5.5.5** Передняя нижняя сторона стерилизатора должна быть оборудована портом диаметром 6,35 мм (четвертьдюймовым) для присоединения прибора, используемого для тестирования эксплуатационной пригодности детектора воздуха и проверки герметичности камеры.

**5.5.6** Для проверки на герметичность камеры стерилизатор должен быть оборудован датчиком абсолютного давления (от 0 до 160 мбар).

**5.5.7** Для загрузки, сушка которой затруднена, должен быть предусмотрен в программе дополнительный цикл с более продолжительной сушкой.

## 6 Разработка процессов стерилизации паром

В соответствии с ГОСТ ИСО 11134, СТБ ЕН 554 выделяют три подхода к разработке и валидации процессов стерилизации.

### 6.1 Стерилизация с избыточной обработкой

Процесс должен обеспечивать снижение популяции наиболее устойчивых к температурной обработке индикаторных микроорганизмов, характеризующихся известной величиной  $D$  не менее 1 мин, минимум на 12lg. Данный подход обеспечивает существенно большее, чем на 12lg снижение биологической нагрузки, поэтому требуется минимальная информация о реальной предстерилизационной бионагрузке.

### 6.2 Комбинированный метод (с использованием бионагрузки и биоиндикаторов)

Процесс стерилизации обеспечивает вероятность выживания  $10^{-6}$  для бионагрузки, что демонстрируется путем использования биологических индикаторов с известной величиной  $D$ . Биологический индикатор может быть не полностью инактивирован после выполненного цикла стерилизации. Требуется информация по количеству и терморезистентности биологической нагрузки с постоянным ее мониторингом во время текущего производства.

Примечание – Могут использоваться биоиндикаторы с меньшей терморезистентностью, чем те, что приводятся в Государственной Фармакопее Республики Беларусь, например, штамм *Bacillus atrophaeus (subtilis) ATCC 35021*, имеющий следующие параметры устойчивости к тепловой обработке:  $D_{121} = 0,2$  мин,  $Z \sim 5^\circ\text{C}$ .

### 6.3 Метод на основе изучения бионагрузки

Процесс обеспечивает вероятность выживания менее  $10^{-6}$  для наиболее устойчивых микроорганизмов бионагрузки. Требуется полная информация по количеству и терморезистентности биологической нагрузки с постоянным ее мониторингом во время текущего производства.

### 6.4 Виды загрузки

#### 6.4.1 Загрузка из пористых материалов

Загрузка из пористых материалов определяется как предметы, в которых загрязнения, состоящие из популяций микроорганизмов, инактивируются путем прямого контакта с паром, подаваемым в автоклав. Такая загрузка может включать как действительно пористые предметы, например, картриджные фильтры или упакованные текстильные материалы, так и твердые непористые предметы, например посуду из нержавеющей стали или принадлежности для оборудования розлива, обернутые в воздухопроницаемые материалы. В загрузке из пористых материалов теплопередача осуществляется путем конденсации пара на поверхности стерилизуемых предметов. В фармацевтическом производстве не применяется практика разработки специальных циклов стерилизации для каждого вида предметов из пористых материалов. Обычно используется универсальный цикл, обеспечивающий один и тот же уровень гарантии стерильности независимо от содержимого загрузки.

Загрузка из пористых материалов включает следующие виды предметов, но не ограничивается этим:

- фильтры (мембраны дискового типа, мембраны в виде картриджей, глубинные фильтры);
- пробки, тампоны, заглушки (из резиновых и других полимерных материалов);
- трубки и шланги;
- одежда;
- приспособления для очистки;
- сменная оснастка оборудования;
- медицинские изделия и инструменты.

Примечание – Требования к разработке, валидации и текущему контролю процессов стерилизации медицинских изделий приводятся в стандартах ГОСТ ИСО 11134 и СТБ ЕН 554, а также [2], [4].

Для упаковки предметов, составляющих загрузку из пористых материалов, могут применяться следующие способы:

- паро- и воздухопроницаемая обертка (из специальной бумаги или полимерных материалов, тканей с низким ворсоотделением);
- закрытые, но не герметичные, контейнеры из нержавеющей стали или алюминия, перфорированные для свободного проникновения пара, удаления воздуха и конденсата водяного пара;
- открытые лотки и поддоны (с паро- и воздухопроницаемой оберткой и без нее).

Предметы должны быть упакованы таким образом, чтобы обеспечить защиту от контаминации до использования простерилизованных предметов. Для этого хранение и манипуляции с предметами необходимо выполнять в чистых зонах с однонаправленным потоком воздуха (типа А). Следует соблюдать тщательный баланс между достаточной проницаемостью упаковочных материалов и требованием обеспечить защитный микробиологический барьер с низким выделением механических частиц.



#### 6.4.2 Загрузка из непористых материалов

К загрузке из непористых материалов относят закрытые герметичные контейнеры с жидкостью на водной основе, которые подвергаются конечной (финишной) стерилизации. Стерилизация содержимого контейнера достигается путем передачи тепла от пара через стенки контейнера к жидкому содержимому. Водная составляющая жидкости обеспечивает условия стерилизации внутри контейнера.

Примечание – Вследствие нагрева жидкости и частичного испарения воды внутри контейнера создаются условия, близкие к летальному воздействию насыщенного пара на стерилизуемые поверхности.

Для стерилизации водных суспензий и эмульсий контейнеры необходимо периодически переворачивать для облегчения внутренней циркуляции жидкости. Пар в камере часто комбинируется с (а в стерилизаторах погружного типа замещается) водой и сжатым воздухом. Для циклов стерилизации загрузки из непористых материалов не требуется удаления воздуха, но, как правило, необходима принудительная циркуляция среды в камере во время нагрева и охлаждения загрузки для улучшения теплопередачи.

Загрузка из непористых материалов включает следующие виды предметов, но не ограничивается этим:

- расфасованная продукция на водной основе (растворы, суспензии, эмульсии) в герметичной первичной упаковке (из прочного стекла или эластичных пластмасс);
- промежуточная продукция на водной основе, используемая в производстве парентеральных лекарственных средств) в контейнерах из прочного стекла или эластичных пластмасс;
- питательные среды или жидкости на водной основе, используемые для проведения микробиологических испытаний;
- отходы, образующиеся в результате выполнения испытаний или производственных операций, содержащие потенциально опасные микроорганизмы, в контейнерах.

Примечание – Одноразовые предметы из пористых материалов, относящиеся к таким отходам, могут стерилизоваться вместе с загрузкой из непористых материалов.

От принимаемого метода стерилизации зависит, как будет разрабатываться и валидироваться процесс, тогда как виды загрузки определяют, какие предметы могут обрабатываться в том или ином типе стерилизационного оборудования. При выборе метода является важным, каким образом демонстрируется стерильность, вне зависимости от вида загрузки. Процесс стерилизации любого типа загрузки может быть разработан и валидирован с использованием любого из трех методов (см. 6.1–6.3), хотя некоторые из комбинаций загрузки и методов определенно используются чаще остальных.

В то же время тип загрузки оказывает значительное влияние на разработку, валидацию и последующие требования к стерилизационному циклу. Значительная стерилизация наполненных контейнеров (загрузка из непористых материалов) требует большего внимания к микробиологическим аспектам процесса, таким как: выбор соответствующего биоиндикатора, периодический мониторинг предстерилизационной бионагрузки раствора и ее устойчивость к воздействию пара (величина D). В противоположность этому, при стерилизации твердых предметов (загрузка из пористых материалов) необходимо уделять основное внимание физическим параметрам процесса, таким как время нагрева и время уравнивания, глубина вакуума и скорость нарастания давления (тест на утечку). При стерилизации пористой загрузки необходимо, как правило, подтвердить чистоту пара (содержание неконденсируемых газов, жидкой воды) и степень перегрева.

### 6.5 Общие положения

**6.5.1** Разработка процесса – процесс определения физических характеристик (параметров) стерилизации, которые будут использоваться для стерилизации продукции, материалов и/или оборудования в определенной схеме загрузки. Цель разработки заключается в предоставлении «проверенного приемлемого диапазона» условий стерилизации, которые приводят к тому, что продукция/материал являются стерильными и в то же время сохраняют функциональность после процесса стерилизации. Составной частью разработки процессов заключительной стерилизации термолабильной продукции должна быть оценка стабильности лекарственного средства.

Задачи разработки цикла часто устанавливаются в документально оформленном плане разработки. Основные виды физических параметров, устанавливаемых во время разработки цикла стерилизации, включают следующее:

- время выдержки;
- температура выдержки;
- необходимое давление;
- время нагрева и охлаждения (скорость изменения температуры);
- параметры нагрева камеры и загрузки (например, распределение температуры и проникание тепла).

**6.5.2** Дополнительными критическими факторами эффективности процесса стерилизации для некоторых циклов могут быть, например, время, в течение которого достигается избыточное давление в камере и/или стабильность термолабильной продукции.

6.5.3 Основными физическими параметрами, измеряемыми во время обычных исследований в рамках разработки процесса, являются давление (в камере и, возможно, в компонентах загрузки – герметичных контейнерах) и температура в окружающей среде (камере) стерилизатора и внутри продукции. Использование биологических индикаторов во время разработки процесса, как правило, не является обязательным. Важно изучить используемый процесс стерилизации и его потенциальное воздействие на продукцию. По результатам исследований, выполненных во время разработки, составляется отчет. Объем требуемых исследований может сильно варьировать в зависимости от знания процесса и стерилизуемой продукции или других видов загрузки.

6.5.4 Может оказаться полезным принять и адаптировать «стандартные циклы» стерилизации для уменьшения общего количества обрабатываемых циклов и последующего снижения затрат на валидацию и ревалидацию процесса. Выбрав такую стратегию, вместо детальной разработки цикла необходимо проанализировать, обеспечивает ли имеющийся цикл достаточный уровень гарантии стерильности.

## 6.6 Выбор метода стерилизации

Выбор метода стерилизации обычно основывается на наличии соответствующего стерилизационного оборудования и учета конфигурации загрузки. Некоторые виды материалов могут подвергаться стерилизации только в определенных условиях. Цикл стерилизации должен обеспечить необходимый уровень гарантии стерильности и оказывать минимальное неблагоприятное воздействие на материалы и/или продукцию. Проверка в условиях «наихудшего случая» во время разработки позволяет увеличить степень уверенности в пригодности процесса во время выполнения текущих процедур стерилизации во время серийного производства. Во время разработки процесса следует проверять эксплуатационные параметры во всем допустимом диапазоне (минимальное значение против максимального значения).

## 6.7 Определение наименее прогреваемой зоны («холодного пятна») предметов загрузки

6.7.1 Наименее прогреваемая зона продукции определяется как участок внутри контейнера с раствором/эмульсией/суспензией, в котором достигается наименьшая летальность процесса стерилизации, т.е. участок с наименьшей температурой. При использовании консервативного подхода к разработке цикла предполагается, что все микроорганизмы содержатся в наименее прогреваемой зоне контейнера с жидкостью и подвергаются воздействию температуры, достигаемой только в этой зоне. Соответственно, для остальных участков продукции величина F будет более высокой.

6.7.2 Для водных растворов большого объема, наименее прогреваемая зона обычно располагается между геометрическим центром и дном контейнера на его вертикальной оси. Непосредственно дно контейнера является более горячим по сравнению с точкой, расположенной на некотором расстоянии от него, вероятно по причине переноса тепла от материалов полки.

Примечание – В зависимости от времени цикла наименее прогреваемая зона может смещаться от края контейнера к центру вследствие изменения способа передачи тепла: с проводимости на конвекционное нагревание.

Для водных растворов небольшого объема наименее прогреваемая зона, как правило, не определяется, так как раствор прогревается почти с той же скоростью, что и стерилизатор.

6.7.3 Для таких компонентов первичной упаковки, как пробки из эластомерных материалов в стерилизуемых пакетах, наименее прогреваемая зона может изменять положение в зависимости от числа (массы) пробок в мешке, размера мешка, положения мешка во время стерилизации, площади контакта с поддоном (полкой) и т.д.

6.7.4 Для всех типов контейнеров или других видов загрузки существует два основных способа определения наименее прогреваемой зоны: размещение по одному температурному датчику в различных участках многих контейнеров и размещение нескольких температурных датчиков в разном положении внутри одного контейнера. Использование нескольких датчиков в одном контейнере является, вероятно, более надежным методом, так как исключает вариабельность, вызванную использованием разных контейнеров.

6.7.5 Допускается использовать статистическую обработку результатов картирования, например, ANOVA, критерий t Стьюдента и т.д. для определения статистической значимости различий между определенными значениями температуры или величины F. Необходимо предусмотреть надежную фиксацию датчика в определяемой зоне контейнера/компонента загрузки и герметичность первичной (при необходимости вторичной) упаковки. Для этого необходимо использовать держатель датчика или механические упоры для удержания датчика в заданном положении. Температурное картирование следует проводить в компонентах загрузки, которые характеризуются наиболее трудным прониканием тепла. Температурные датчики должны иметь непосредственный контакт с исследуемыми материалами. Исследования по температурному картированию можно проводить в отдельном стерилизаторе, т.е. не в том, в котором будет проводиться обработка промышленных серий продукции, при условии, что условия стерилизации и цикл являются аналогичными.



### 6.8 Определение наименее прогреваемых зон в загрузке из пористых материалов

Может потребоваться множество датчиков для адекватного измерения температуры, т.е. оценки проникновения пара внутрь крупных элементов загрузки. Изменения в материалах обертки, положении компонента загрузки внутри камеры, использование полок и т.д. могут влиять на проникновение пара в стерилизуемые предметы. Необходимо соблюдать осторожность при вводе температурных датчиков внутрь загрузки, поскольку присутствие температурных датчиков в предмете может облегчать доступ пара к нему по сравнению с другими элементами загрузки. Идентификация «холодного пятна» в каждом типе предметов позволяет уменьшить число температурных датчиков и биоиндикаторов, применяемых при испытаниях с полной загрузкой, поскольку впоследствии проверяются только наименее прогреваемые предметы.

Определение «холодных пятен» путем снятия температурного профиля в стерилизуемых оборудовании или разных предметах смешанной загрузки является проблематичным из-за вариаций их размера, массы и формы. Необходимо размещать датчики в тех зонах, которые:

- вступают в прямой контакт со стерильной продукцией;
- являются потенциальным барьером для проникновения пара;
- обернуты или упакованы в материал, который может уменьшить скорость проникновения пара.

Для каждой специфицированной схемы загрузки следует выбрать репрезентативные предметы, внутри разных участков этих элементов загрузки необходимо разместить датчики.

Если «холодные пятна» не могут быть определены визуально по температурным данным, можно рассчитать соответствующую накопленную величину  $F$ . Точка, имеющая наименьшую величину  $F$ , считается самой холодной внутри данного компонента загрузки. Те предметы в схеме загрузки, которые характеризуются наименьшей величиной  $F$  в соответствующих холодных точках, определяются как наиболее трудно прогреваемые.

#### 6.8.1 Определение наименее прогреваемых зон в контейнерах с водными растворами

Определение «холодного пятна» в контейнере с раствором должно быть выполнено для всех типоразмеров контейнера. Температурные датчики должны размещаться внутри контейнера (см. рисунок 1), наполненного водой для инъекций (может потребоваться добавление веществ, увеличивающих вязкость, при разработке процессов стерилизации вязких растворов) с соответствующим объемом наполнения, для того чтобы получить репрезентативный температурный профиль. Выполняется несколько повторных прогонов для доказательства того, что положение «холодного пятна» является воспроизводимым. Для цели температурного картирования контейнеров с раствором наиболее подходят миниатюрные термодатчики с тонким кабелем, позволяющие вставить в один контейнер несколько датчиков (как правило, не менее трех). В маленьких контейнерах присутствие даже одного датчика может привести к увеличению проникания тепла в контейнер. В контейнерах вместимостью менее 100 мл «холодное пятно» может быть не обнаружено за исключением сильно вязких растворов. Положение «холодного пятна» должно рассматриваться специфичным для определенной комбинации продукция/контейнер/упаковка. Изменения в каждом из этих элементов могут привести к смещению положения «холодного пятна».

Примечание – Для термолабильных растворов в больших контейнерах, возможно, понадобится определение положения «горячего пятна».

Размер контейнера может ограничить число используемых для картирования температурных датчиков. Избыточное количество датчиков может быть причиной экспериментальной ошибки вследствие нарушения механизмов конвекции жидкости. Объем наполнения и ориентация контейнера (горизонтальная или вертикальная) могут повлиять на положение «холодного пятна» в контейнере.



Рисунок 1 – Пример определения наименее прогреваемых зон в стеклянном контейнере с модельной жидкостью в горизонтальном положении («термокартирование») [6]

## 6.9 Определение минимально необходимой величины летального воздействия на микроорганизмы

**6.9.1** Перед тем как приступить к работе по разработке цикла, важно определить минимальное летальное воздействие (величину  $F$ ), которое потребуется для достижения заданного уровня стерильности. Оно может быть определено исходя из выбранного подхода к стерилизации, устойчивости выбранного биологического индикатора или температурной устойчивости биоагрузки.

**6.9.2** При выполнении таких расчетов, принимается, что биоагрузка составляет максимальное количество микроорганизмов, обнаруженных в контейнере с продукцией.

Примечание – Иногда за величину биоагрузки принимают среднее значение микроорганизмов в контейнере, к которому добавляют число, равное трем стандартным отклонениям.

Для расчетов используется величина  $D$ , рассчитанная для наиболее устойчивых изолятов из продукции. Это является консервативным подходом, так как предполагается, что вся популяция состоит из наиболее термоустойчивых микроорганизмов.

**6.9.3** Для определения величины летального воздействия, необходимого для нового цикла стерилизации, необходимо знать величину биоагрузки, устойчивость микроорганизмов к тепловому воздействию и максимальный уровень гарантии стерильности. Для расчета минимальной величины  $F_0$ , мин, используется следующая формула (2):

$$F_{0\min} = D_{121} (\log_{10} N_0 - \log_{10} B), \quad (2)$$

где  $F_{0\min}$  – минимальная требуемая величина летального воздействия, предполагая  $z = 10^\circ\text{C}$ , выражается как число минут, эквивалентных времени выдержки при  $121^\circ\text{C}$ , в течение которых должен прогреваться самый холодный контейнер, мин;

$D_{121}$  – время при температуре  $121^\circ\text{C}$ , необходимое для снижения наиболее устойчивого микроорганизма, обнаруженного в продукции или окружающей среде на 90 % (определяется в лабораторных условиях), мин;

$N_0$  – максимально обнаруживаемое количество микроорганизмов в контейнере/или  $N_{\text{ср}} + 3\sigma$ ;

$B$  – принятый уровень гарантии стерильности.

**Пример:**

$B = 10^{-6}$  (один контейнер из 1000000 может быть контаминирован, т.е. содержит выжившую(ие) спору(ы));

$N_0 = 100$  спор/контейнер (установлено во время изучения биоагрузки);

$D_{121} = 0,5$  мин (установлено во время лабораторного изучения устойчивости);

$F_{0\min} = 0,5 (2 - (-6)) = 4$  мин.

В этом примере установлено, что самый холодный контейнер в загрузке стерилизатора должен получить летальное воздействие, эквивалентное 4 мин при  $121^\circ\text{C}$ .

## 6.10 Определение времени стерилизационной выдержки

Время стерилизационной выдержки в цикле, необходимое для сообщения требуемой величины  $F$ , может быть определено следующим образом:

**6.10.1** Установить положение холодной точки в загрузке и отрегулировать время стерилизации таким образом, чтобы самый холодный контейнер выдерживался при температуре обработки в течение заданного времени (4 мин как в приведенном примере). При этом не учитывается дополнительная тепловая обработка продукции во время стадий нагрева и охлаждения цикла стерилизации.

**6.10.2** Установить положение холодной точки в загрузке и отрегулировать время стерилизации таким образом, чтобы интегральное значение летального воздействия (аккумулированная величина  $F$ ) на самый холодный контейнер было равным или превышало требуемое значение  $F_0$  (4 мин как в приведенном примере).

**6.10.3** Время обработки, необходимое для обеспечения данной величины  $F_0$ , может быть рассчитано, используя математический подход.

Примечание – Обычно, при разработке цикла, к полученному минимальному значению  $F$  добавляют фактор безопасности, учитывающий дополнительное время, требуемое для проникания пара внутрь контейнеров, расположенных в наиболее холодном участке загрузки. Из практических соображений, если это не оказывает неблагоприятного воздействия на стабильность продукции, устанавливают время выдержки, эквивалентное величине  $F$ , необходимой для снижения биоиндикаторов/биологической нагрузки на  $12\lg$ . Для вышеприведенного примера время эквивалентной выдержки составит:  $F_0 = 0,5 \cdot 12 = 6$  мин.

**6.11 Эквивалентное время для температуры выдержки, отличающейся от 121 °С**

Если температура выдержки отличается от 121 °С, эквивалентное время можно определить, используя следующую формулу (3):

$$F_T^z = \frac{F_0}{L}, \tag{3}$$

где  $F_T^z$  – эквивалентное время выдержки контейнера при температуре Т и величине температурного коэффициента z, мин;

L – относительная величина летального воздействия:

$$L = \log^{-1} \frac{(T_i - 121,1)}{z} = 10^{\frac{(T_i - 121,1)}{z}},$$

где  $T_i$  – температура внутри контейнера или стерилизуемого предмета, °С.



Рисунок 2 – Относительная величина летального воздействия на биоагрузку/биоиндикатор при разной температуре по отношению к величине F<sub>0</sub> (F<sub>121</sub><sup>10</sup>)

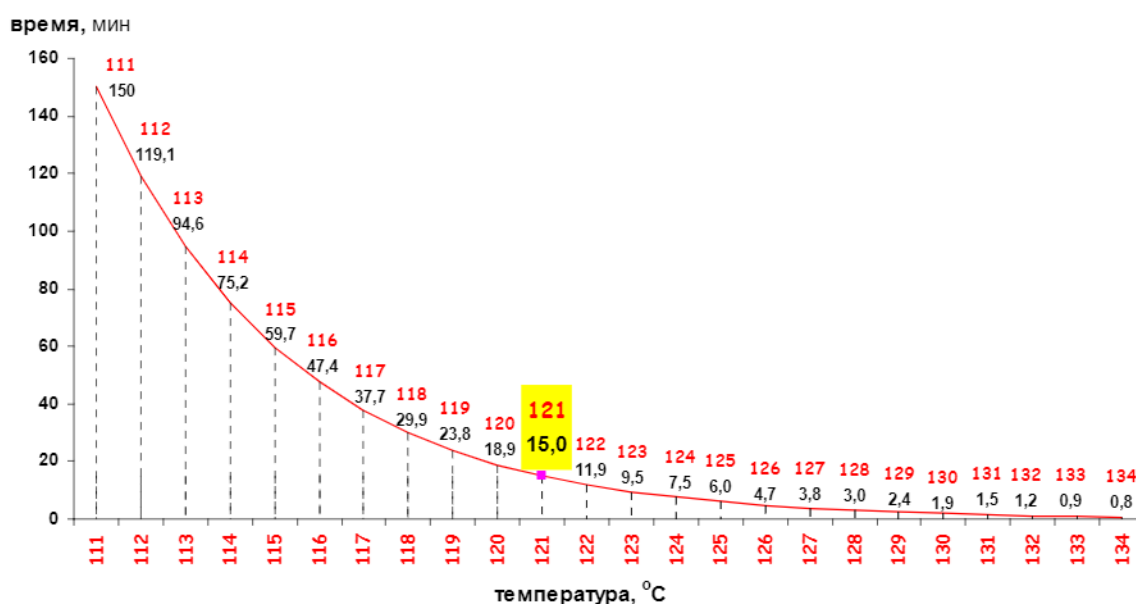


Рисунок 3 – Температура и время выдержки, эквивалентные фармакопейному [8] режиму стерилизации (121 °С в течение 15 мин) по величине F<sub>0</sub>

## 6.12 Определение загрузки

Необходимо идентифицировать тип и схему загрузки. При этом следует учитывать такие факторы, как производительность и эффективность процесса стерилизации. Стерилизуемые предметы можно защитить путем обертывания критических поверхностей специальной бумагой или помещая предметы в специальные стерилизационные пакеты. Предметы должны быть обернуты только в такой степени, чтобы защитить критические поверхности, но позволять свободное проникновение насыщенного пара через оберточный материал. Использование термоиндикаторной ленты должно быть по возможности минимальным, чтобы избежать препятствия для прохождения пара. Как правило, двух слоев материала достаточно для защиты стерильных поверхностей. Цикл стерилизации твердых предметов должен включать стадию неоднократного (пульсирующего) вакуумирования для удаления практически всего воздуха из камеры и загруженных предметов, перед тем как окончательно запустить в камеру насыщенный пар (см. приложение А). Жидкости в герметичных контейнерах могут стерилизоваться с использованием циклов, включающих гравитационное вытеснение воздуха паром, или использованием паровоздушной смеси или смеси пар-вода-воздух.

### 6.12.1 Загрузка, состоящая из пористых материалов

При подборе конфигурации загрузки для стерилизации насыщенным паром необходимо учитывать следующее:

- проникновение в загрузку пара и эффективное удаление воздуха и конденсата;
- защиту стерилизуемых предметов от контаминации микроорганизмами и частицами до, во время и после стерилизации;
- предотвращение местного перегрева;
- предотвращение увлажнения конденсатом, вызванного неэффективным дренажом.

Для того чтобы выполнить эти требования, необходимо подробно документировать конфигурацию загрузки и использовать только утвержденные схемы загрузки. Схемы загрузки должны прилагаться к технологическим инструкциям и быть в наличии на рабочем месте для справочных целей. Иногда необходимо также документировать схемы загрузки предметов внутри биксов или контейнеров.

Конфигурация загрузки должна быть такой, чтобы:

- плоские поверхности, такие как наружная поверхность металлических ящиков или поддонов не вступали в контакт с внутренними поверхностями камеры (стенками, полом, потолком);
- контакт между плоскими поверхностями металлических ящиков и поддонов был минимальным путем использования стеллажей с перфорированными и, если необходимо, регулируемые по высоте полками.

Контейнеры и оберточные материалы для стерилизуемых предметов должны обеспечивать беспрепятственное удаление воздуха или проникновение пара. Изменения, относящиеся к контейнерам и материалам обертки, могут влиять на время достижения температуры стерилизации в загрузке (время уравнивания). Все подобные изменения должны тщательно анализироваться перед их применением и, если необходимо, подвергаться валидации.

Алюминиевая фольга, пергамин (калька) и другие непроницаемые материалы не должны использоваться для обертки стерилизуемых путем автоклавирования предметов. Материалы обертки и контейнеров, используемые для стерилизации, следует оценивать на возможность выделения частиц.

Металлические контейнеры, если используются таковые, должны быть изготовлены из нержавеющей стали или анодированного алюминия. Обыкновенный алюминий является источником твердых частиц и не должен использоваться. Дно металлической тары должно быть перфорированным, чтобы конденсат удалялся без затруднений. Вентили или фильтры в стерилизационном оборудовании должны иметь конструкцию, обеспечивающую быстрое уравнивание давления во внутренних полостях с давлением в автоклаве. Перед стерилизацией необходимо проверять, находятся ли вентили в открытом положении, и не будут ли оберточные материалы блокировать удаление конденсата.

Примечание – Строго фиксированные схемы загрузки (в том числе и смешанной) для избыточной обработки теплом не являются обязательными в отличие от режимов стерилизации, основанных на уничтожении бионагрузки. Опыт установившейся практики свидетельствует, что наименее прогреваемая зона, определенная во время картирования в определенном компоненте загрузки, с большой вероятностью будет являться «холодным пятном» в стерилизаторе, независимо от положения компонента в камере. Чтобы подтвердить это, следует менять положение компонентов загрузки в каждом из повторных циклов стерилизации. Дополнительные испытания с изменением схемы загрузки, выполненные во время аттестации эксплуатации стерилизатора, могут исключить необходимость соблюдения жестко фиксированных схем загрузки во время текущей стерилизации. Важным моментом для циклов с избыточной обработкой является максимальное количество предметов в стерилизаторе и обеспечение того, чтобы каждый элемент загрузки находился в положении, облегчающем удаление воздуха и проникновение пара. Определение положения «холодного пятна» при использовании циклов стерилизации с избыточной обработкой имеет ограниченную ценность. Если размер загрузки изменяется, необходимо выполнить прогоны с минимальной и максимальной загрузкой.

### 6.12.2 Загрузка, состоящая из непористых материалов

При подборе конфигурации загрузки, состоящей из непористых материалов, для стерилизации паром необходимо учитывать следующее:

- эффективное проникновение в загрузку пара, смеси пар-воздух или пар-воздух-вода для обеспечения однообразных условий стерилизации во всех частях загрузки;
- эффективное охлаждение загрузки после стерилизации для обеспечения защиты качества продукции и/или ростовых свойств питательной среды;
- сведение к минимуму разрушения контейнеров посредством создания соответствующего баланса давления.

Для того чтобы выполнить эти требования, необходимо:

- тщательно документировать пространственное положение компонентов загрузки и соблюдать эту конфигурацию загрузки впоследствии;
- учитывать максимальный и минимальный объем загрузки во время валидации.

Примечание – В противном случае, необходимо использовать модельные контейнеры аналогичного размера с жидким содержимым, чтобы все загрузки были одинакового размера (требуются соответствующие меры контроля для предотвращения перепутывания наполненных контейнеров);

- включить диаграммы/схемы загрузки в технологическую документацию в справочных целях во время выполнения текущих производственных операций.

«Холодные» и «горячие» зоны загрузки должны быть установлены для каждого вида и размера контейнера и объема загрузки, используемых во время стерилизации. Этого можно добиться путем выполнения множества прогонов с разными контейнерами, заполненными жидкостью, варьируя объем загрузки. Следует установить схемы загрузки, которые будут использоваться во время провокационных испытаний, определив плотность загрузки, положение паллет, высоту поддона и другие параметры загрузки. В результате этой проверки должны быть полностью установлены схемы пространственного расположения загрузки для всех видов и размеров контейнеров. Кроме того, необходимо определить многие из критических эксплуатационных параметров стерилизатора. Точные схемы загрузки устанавливаются для тех видов продукции, для которых конфигурация загрузки является постоянной. Если предусматривается изменение объема загрузки, должны быть идентифицированы и валидированы минимальная и максимальная загрузки. После того как валидация будет завершена, изменения в конфигурации загрузки должны быть сведены к минимуму. Для облегчения выполнения этого условия иногда валидируют и эксплуатируют стерилизаторы с максимальной загрузкой, используя модельные заполненные контейнеры с соответствующими размерами и теплопроводными характеристиками для компенсации любых вариаций размера производственной загрузки.

### 6.13 Разработка стадии высушивания цикла стерилизации

Разработка подходящих циклов с высушиванием выполняется путем оценки содержания остаточной влаги в загрузке. Перед началом разработки цикла важно определить, насколько сухими должны быть компоненты загрузки или продукция после завершения стерилизации. Оценка степени сухости может быть различной: от видимо сухой до точного количественного определения содержания влаги в компоненте или продукции. Пробки, используемые для лиофилизации, требуют тщательного контроля процесса высушивания для предотвращения наличия избыточной влаги, удерживаемой пробками. Для других видов загрузки стадия высушивания является менее критическим процессом. Чрезмерное увлажнение загрузки, как правило, указывает на наличие проблем и должно быть расследовано. У некоторых предметов, стерилизуемых в обертке, может быть нарушена герметичность, если оставить их обертку увлажненной после стерилизации. Необходимо провести исследования для оценки эффективности выбранного процесса высушивания компонентов/продукции. Ключевым фактором является тип стерилизуемых материалов и последующее их использование.

### 6.14 Разработка цикла стерилизации с учетом стабильности продукции

Разработка цикла стерилизации, который не оказывает неблагоприятного воздействия на качество продукции, наряду с достижением заданного уровня гарантии стерильности, является основной задачей.

Важной составной частью процесса разработки является обеспечение того, чтобы продукция оставалась стабильной на протяжении всего срока годности. Общее количество тепла, поглощенное продукцией, может оказать значительное воздействие на стабильность компонентов продукции. Необходимо соблюдать тонкое равновесие между передачей количества тепла, достаточного для обеспечения уровня гарантии стерильности  $10^{-6}$ , и не настолько сильного, чтобы заметно воздействовать на стабильность продукции.

Во время разработки продукции следует оценивать возможность стерилизации с использованием пара. Эту оценку можно провести на основе литературных данных, если таковые имеются.

Важно иметь установленную систему для оценки возможности стерилизации. Оценка должна включать такие факторы как физико-химические свойства субстанций и вспомогательных веществ, материалы первичной упаковки, предстерилизационную бионагрузку растворов.

При валидации, как правило, исследуются циклы с нижними предельными значениями



температуры и времени выдержки (или даже на субпредельном уровне). Оценка влияния на стабильность, напротив, должна проводиться в условиях максимально допустимых значений температуры и времени или аккумулярованной величины  $F$ . При оценке влияния на стабильность следует учитывать возможность незапланированного прерывания цикла с последующим его повторением или продолжением. Оценка влияния заключительной стерилизации продукции на ее стабильность может включать следующее:

- продукты разложения;
- количественное определение фармацевтической субстанции;
- pH;
- цвет;
- буферную емкость и т.д.

Использование при оценке влияния на стабильность продукции только максимальной величины  $F$  не оправданно, так как не существует прямой корреляции между величиной  $F$  и стабильностью.

При равной величине  $F_0$  у разных циклов необходимо учитывать такие факторы, как соотношение времени и температуры выдержки, скорость нагрева и охлаждения загрузки. Как правило, более высокие температуры и короткая продолжительность их воздействия оказывают меньшее неблагоприятное воздействие на продукцию, однако действительное влияние на стабильность выбранного цикла необходимо документально подтвердить. В то же время, определение предельно допустимой величины  $F$  во время стерилизации при изучении стабильности является абсолютно необходимым. Оценка влияния процесса стерилизации на стабильность должна начинаться на стадии разработки – для определения подходов к заключительной стерилизации продукции (метод избыточной обработки или на основе достижения заданного уровня гарантии стерильности с учетом бионагрузки), используя лабораторное оборудование. Изучение стабильности продолжается при выполнении процесса стерилизации промышленного масштаба с использованием производственных стерилизаторов. Изучение стабильности продукции, стерилизуемой в герметичной упаковке, требуется проводить независимо от того, какой из подходов применяется (избыточной обработки или на основе бионагрузки).

#### 6.15 Определение эксплуатационных параметров процесса стерилизации

Одним из ключевых аспектов разработки цикла является документирование эксплуатационных параметров, установленных во время разработки процесса. Установленные рабочие диапазоны параметров используются в качестве основы эксплуатационных критериев при последующей аттестации эксплуатации стерилизационного оборудования. К наиболее важным параметрам относятся: время нагрева камеры, время нагрева загрузки, время стерилизационной выдержки, время уравнивания, температура в камере или в дренажном сливе, температура, регистрируемая датчиками внутри загрузки, давление в камере, время охлаждения загрузки, суммарная величина  $F$  обработки охлаждающей воды, бионагрузка продукции, количество импульсов и глубина вакуумирования. Определение данных эксплуатационных параметров позволяет сравнить циклы стерилизации на стадии разработки, валидационные циклы и циклы стерилизации во время текущего промышленного производства и подтвердить их постоянство и согласованность.

### 7 Аттестация паровых стерилизаторов и валидация процессов стерилизации паром

Должна быть выполнена аттестация стерилизационного оборудования для доказательства того, что оно установлено и функционирует в соответствии со спецификациями производителя, а также обеспечивает воспроизводимость и надлежащий контроль эксплуатационных параметров для разработанных циклов. Валидация процесса стерилизации должна подтвердить, что в установленных диапазонах эксплуатационных параметров процесс обеспечивает необходимый уровень гарантии стерильности загрузки.

Аттестация монтажа и функционирования стерилизатора должна быть выполнена до аттестации эксплуатации/валидации процессов стерилизации. Воспроизводимость стерилизационных циклов зависит от автоматизированных систем контроля, вспомогательных систем и механического оборудования стерилизатора, эксплуатируемого согласно техническим требованиям. Четкое разделение между различными стадиями аттестации не является критичным при условии полноты выполненных испытаний и проверок, поэтому деление на стадии IQ, OQ или PQ представляется в целом произвольным. Кроме того, некоторые виды работ по аттестации могут быть выполнены как часть разработки процесса, предварительного скрининга или приемки оборудования.

Критические требования к стерилизатору и процессам стерилизации рекомендуется установить и документально оформить в виде спецификации требований пользователя или аналогичном документе. Типичными критическими требованиями, которые оказывают прямое воздействие на процесс стерилизации, являются:

- точное измерение температуры и давления в камере;
- удаление воздуха до предварительно установленной степени разреженности в камере (не всегда требуется для стерилизаторов, предназначенных для заключительной стерилизации продукции);
- распределение температуры и ее однородность в камере.

Примечание – Требования к однородности температуры могут варьировать в зависимости от выбранного подхода. Например, для заключительной стерилизации на основе данных по бионагрузке однородность чаще всего устанавливается в пределах  $\pm 0,5$  °C, тогда как для циклов с избыточной обработкой требования могут быть менее жесткими, например,  $\pm 1$  °C;

- погрешность температурного контроля (обычно необходимо поддерживать температуру с максимальным отклонением  $\pm 0,5$  °C от заданного значения);
- точный контроль заданной последовательности операции (стадий) и измерение времени;
- аварийная сигнализация для индикации условий, выходящих за установленные пределы.

### 7.1 Аттестация монтажа (IQ)

Цель аттестации монтажа стерилизатора заключается в подтверждении того, что оборудование системы стерилизации в смонтированном состоянии соответствует всем спецификациям, установлено надлежащим образом, и что имеются в наличии вся соответствующая документация, необходимые для последующей эксплуатации (например, СОПы, программа обслуживания и т.д.).

Обычно аттестация монтажа включает следующие виды работ и проверок:

- проверка спецификаций на основное оборудование (камера, клапаны, трапы, сетчатые фильтры, регуляторы, стерилизующие фильтры, вакуумный насос, теплообменник, конденсер и т.д.);
- проверка спецификаций на контрольно-измерительное оборудование и автоматические системы (PLC (программируемый логистический контроллер), операторский интерфейс, принтер/записывающее устройство, управляющие клапаны, датчики температуры и давления, преобразователи, переключатели, датчики уровня, блокировочные устройства, фотоэлементы и т.д.);
- проверка спецификаций местоположения/вспомогательных систем (электроэнергия, заземление, устройство защиты от перенапряжения, бесперебойное питание, рубильники, вода, воздух, чистый пар, заводской пар, дренаж, запорные клапаны, выключатели и т.д.);
- проверка чертежей на месте установки (механических, электрических, схем трубопроводов и КИП);
- проверка конструктивных материалов и материалов, вступающих в контакт с продукцией;
- проверка документации, требующей согласования (например, для сосудов, работающих под давлением, стандартов электробезопасности и т.д.);
- проверка сменной оснастки/запчастей;
- проверка материалов;
- проверка протоколов/отчетов заводских испытаний стерилизатора (FAT) – при условии их выполнения;
- проверка отчетных материалов по приемке;
- проверка руководства по эксплуатации и обслуживанию;
- разработка программы профилактического обслуживания;
- начало разработки стандартных операционных процедур (по эксплуатации, обслуживанию, калибровке);
- проверка монтажа трубопроводов (наклон, застойные зоны);
- проверка документации и инспекция мест сварки;
- проверка документации по шероховатости поверхностей (если требуется);
- проверка документации по системе управления (конфигурация системы/структурная схема, технологические карты, макеты окон дисплея/отчетов, сообщения об аварийных ситуациях и т.д.).

После монтажа стерилизатора необходимо выполнить предварительные проверки соответствия следующим требованиям:

- изготовитель предоставил всю документацию, предусмотренную контрактом;
- стерилизатор был поставлен и установлен в соответствии с контрактом;
- имеются в наличии сертификаты, подтверждающие калибровку контрольно-измерительного оборудования (датчиков температуры и давления);
- во время визуального осмотра стерилизатора не обнаруживаются дефекты;
- все опоры, основания и крепления являются прочными и не деформированы в результате присоединения вспомогательных систем;
- термоизоляция в хорошем состоянии и надежно прикреплена к поверхности;
- надежность и установочные параметры аварийных переключателей и запорных элементов дверей соответствуют параметрам, установленным изготовителем;
- ключи, коды или программный инструментарий, необходимые для разблокировки систем управления предоставлены и функционируют удовлетворительно. Каждый ключ, код или инструментальные средства снимает блокировку той системы управления, для которой они предназначены и не могут разблокировать системы управления в других стерилизаторах, установленных в непосредственной близости;
- загрузочные тележки и другие вспомогательные устройства эффективны и безопасны при использовании.

Необходимо проверить электрическое оборудование стерилизатора, электропроводку и правильность подсоединения к источнику электропитания. Следует выполнить следующие тесты:

- сопротивление изоляции;
- порядок чередования фаз;
- полярность;
- измерение сопротивления мест сварки и заземления;
- экстренная остановка.

Во время рабочего цикла в пустой камере должны выполняться следующие требования:

- выбор автоматического или ручного контроля ключом, кодом или программными средствами. Если контроллер находится в ручном режиме, автоматический контроль циклом не выполняется. При автоматическом контроле ручной контроль не активируется;
- во время цикла индикаторные и регистрируемые значения давления пара, воды, воздуха соответствуют диапазону, установленному изготовителем;
- во время цикла отсутствуют утечки пара, воды, воздуха;
- отсутствуют взаимные помехи, создаваемые оборудованием, присоединенным к одним и тем же вспомогательным системам;
- отсутствуют взаимные электромагнитные помехи между различным оборудованием;
- функционирование и показания всего контрольно-измерительного оборудования являются удовлетворительными.

## 7.2 Аттестация функционирования (OQ)

Цель аттестации функционирования стерилизатора заключается в подтверждении того, что оборудование системы стерилизации работает надлежащим образом, и стерилизатор готов для проверки в загруженном состоянии.

Как правило, аттестация функционирования включает следующие виды испытаний и проверок:

- функциональные испытания (режимы оператора/ мастера/обслуживания, двери, преждевременная и экстренная остановки, аварийная сигнализация, программируемые параметры, навигация по меню, безопасность, включение и выключение питания, проверки интерфейсного дисплея оператора, отмена блокировок, выбор процедур/контроль старта, контроль прохождения стадий, тестирование выключателей и блокировочных устройств и т.д.);
- проверка восстановления системы после прекращения подачи электроэнергии;
- инспекция исходного программного кода (при его предоставлении производителем);
- проверка стерильности вентиляционных фильтров;
- испытание на утечку, удаление воздуха/проникание пара/удерживание вакуума.

Примечание – Для проверки полноты удаления воздуха, отсутствия утечек воздуха и проникания пара в пористую загрузку применяется тест Бови-Дика. Тест Бови-Дика более широко применяется в Европе, тогда как в Северной Америке получил распространение тест на поддержание степени разрежения («удержание вакуума»);

- измерение температуры в различных участках (изучение распределения тепла, температурный профиль) пустой камеры.

### 7.2.1 Изучение распределения тепла в пустой камере

Данное исследование традиционно рассматривается как критический аспект аттестации стерилизатора. Основной его задачей является доказательство однородности температуры и стабильности стерилизующей среды по всему объему камеры. Для изучения распределения тепла используется множество датчиков температуры, присоединенных к электронному регистратору данных или самописцу, способному к быстрому опросу всех датчиков (как правило, совершается полный цикл за время, не превышающее 1 с). Система измерения и регистрации температуры должна иметь общую погрешность измерений, по крайней мере, в три раза меньшую, чем допустимые температурные колебания в одной и той же точке во время стерилизационной выдержки (СТБ EN 554 и [1]).

Примечание – Рекомендуемое число температурных датчиков не должно быть меньше 10. Обычно в камерах промышленных стерилизаторов при изучении распределения тепла должно быть размещено от 15 до 20 датчиков [1]. Для валидации в качестве температурных датчиков чаще всего используются термодпары типа Т (медь-константан), изготовленные из высококачественных проводов и имеющие низкую погрешность измерений.

Необходимо выполнить три последовательных успешных прогона для каждого цикла, используя следующие типичные критерии:

- для циклов стерилизации с избыточной обработкой во время стерилизационной выдержки температура во всех участках камеры должна находиться в пределах: температура стерилизации +3 °C [7] (СТБ EN 554, ГОСТ ИСО 11134).

Примечание – Иногда используется критерий: установленная температура -1 °C/+2 °C;

- во время стерилизационной выдержки температура в любом участке камеры не должна колебаться более чем на 1 °C для циклов стерилизации с избыточной обработкой и 0,5 °C для режимов стерилизации, разработанных на основе бионагрузки;
- во время стерилизационной выдержки температура, измеряемая в разных участках камеры, не



должна различаться более чем на 2 °С.

Примечание – Может считаться приемлемым различие между самой «холодной точкой» и средней температурой в камере -2,5 °С;

- измерения времени должны контролироваться с точностью  $\pm 1$  %;
- результаты калибровки, выполненной до и после валидации, для каждого температурного датчика должны находиться в пределах  $\pm 0,5$  °С от эталонного датчика сравнения.

Дополнительные критерии применяются, если в качестве стерилизующей среды используется водяной пар:

- пар должен иметь давление и температуру, соответствующие насыщенному состоянию;
- интервал времени между достижением температуры стерилизации в самых горячих участках камеры и в самых холодных участках не должен превышать 15 с для камер, объем которых не превышает 800 дм<sup>3</sup> и 30 с для более крупных камер;
- во время выполнения теста на удержание вакуума должен достигаться уровень разрежения 17,24 кПа значение скорости роста давления не должно превышать 0,13 кПа/мин.

Примечание – Если система стерилизатора включает автономный генератор пара, следует оценивать физико-химические показатели пара и его конденсата (см. ТКП 199).

Температурные датчики во время изучения распределения тепла в камере должны быть распределены по геометрическому принципу в репрезентативных горизонтальных и вертикальных плоскостях стерилизатора. Обязательно проверяемыми точками должны быть геометрический центр и углы камеры. Дополнительную термопару следует поместить в месте дренажного слива парового стерилизатора вблизи датчика, контролирующего температуру в камере. Температурные датчики следует подвешивать таким образом, чтобы термочувствительные концы термопар не касались твердых поверхностей. Температурный профиль в камере должен регистрироваться через регулярные промежутки времени (от нескольких секунд до одной минуты) в течение времени, установленного для нормального производственного цикла.

Примечание – Необходимо отметить, что дренажный слив в паровом стерилизаторе является самой холодной точкой камеры и находится вне зоны стерилизации. По этой причине рекомендуется не включать данную точку в расчеты среднего значения температуры в камере и не учитывать ее при оценке однородности распределения температур в камере. Следует также учитывать тот факт, что однородное состояние в камере достигается только в стадии равновесия, после того как значение заданной температуры в контрольной точке стабилизируется.

В стерилизаторах, использующих в качестве стерилизующей среды смесь пара и воздуха, датчики размещаются по такой же схеме что и в паровых стерилизаторах, дополнительный датчик помещается вблизи контрольного датчика камеры.

В водяных стерилизаторах температурные датчики должны обязательно размещаться в участках камеры, которые не орошаются потоком воды. Кроме того, должна контролироваться температура подаваемой воды, температура вблизи дренажного отверстия или в отстойнике с водой. Остальные датчики размещаются равномерно по всему объему камеры.

Примечание – Рекомендуется выполнять изучение распределения тепла в пустой камере в прогретом состоянии стерилизатора. Результаты тестирования, полученные в холодном стерилизаторе, могут быть менее удовлетворительными из-за большого количества тепла, необходимого для прогрева массы стерилизатора до постоянной температуры.

### 7.3 Аттестация эксплуатации(PQ)/валидация процесса стерилизации

Аттестация эксплуатации/валидация процесса стерилизации заключается в изучении распределения тепла в загруженной камере и проникания тепла в стерилизуемые предметы, которые были определены как наиболее медленно прогреваемые элементы загрузки на стадии разработки цикла стерилизации. Целью аттестации эксплуатации является доказательство того, что в наименее прогреваемом предмете будет воспроизводимо достигаться требуемое летальное воздействие. Аттестация эксплуатации стерилизатора, как правило, совмещается с валидацией процесса стерилизации одного вида продукции или определенного вида загрузки, состоящей из пористых материалов.

Для аттестации эксплуатации/валидации процесса стерилизации гетерогенной смешанной загрузки, состоящей из различных предметов, может потребоваться много времени для проверки всех видов, объемов и схем загрузки и определения наименее прогреваемых предметов. Необходимо оценить затраты по валидации строго фиксированных вида и схемы загрузки или всех конфигураций загрузки с учетом необходимости последующего соблюдения определенной конфигурации во время текущего производства.

Для гомогенной загрузки (например, бутылок определенного типоразмера с раствором или резиновых пробок в одинаковых биксах) выбирается, в качестве «наихудшего случая» максимальная загрузка.

Примечание – При необходимости может быть проверена минимальная загрузка.

Термопары помещаются внутрь гомогенной загрузки равномерно по всему объему камеры, включая геометрический центр, углы, верх и низ камеры. Термопары, предназначенные для изучения проникания тепла, должны вступать в контакт со стерилизуемыми материалами. По полученному температурному

профилю цикла стерилизации определяются наиболее холодные участки, характерные для данной конфигурации загрузки. Для того чтобы учесть влияние загрузки на однородность стерилизационной среды, одновременно проводится изучение распределения тепла в загруженном состоянии камеры путем размещения датчиков в наиболее отдаленных участках: углах и центре камеры.

Примечание – Не приводятся строгих требований по количеству датчиков, используемых для изучения проникания и распределения тепла в загруженной камере. На практике установлено, что оптимальное соотношение датчиков, помещенных внутрь загрузки и размещенных снаружи, составляет 5:1.

### 7.3.1 Изучение распределения тепла в загруженной камере

Загрузка может неблагоприятно повлиять на распределение температуры внутри камеры в зависимости от конфигурации и массы предметов. Изучение распределения тепла в загруженной камере проводится для документированного подтверждения того, что предметы загрузки могут получить равномерную тепловую обработку. При изучении распределения тепла в загруженном состоянии камеры следует придерживаться следующих основных подходов:

а) выполнить, по крайней мере, по одной проверке распределения тепла с максимальной и минимальной загрузкой для каждого вида и схемы загрузки. При загрузке контейнеров с растворами, предназначенных для заключительной стерилизации, такая проверка должна быть выполнена для каждого размера контейнера, если не установлено, что контейнеры определенного размера представляют «наихудший случай»;

б) датчики следует размещать равномерно по объему камеры таким образом, чтобы они не касались поверхностей термочувствительными элементами. Обычно для максимальной загрузки используется минимум 10 датчиков;

в) один датчик необходимо поместить в линию сброса конденсата или в непосредственной близости от контрольного датчика стерилизатора;

г) стерилизационные параметры, за исключением времени, должны быть такими же, как у обычных производственных циклов. (Изучение распределения тепла может быть проведено во время текущего промышленного производства). Отсчет измерений следует установить с момента, когда температура в камере стабилизировалась и проводить достаточное время для учета температурных колебаний;

д) во время стерилизационной выдержки периодически необходимо сравнивать температуру, регистрируемую следующими датчиками:

- температура датчика системы регистрации;
- температура контрольного датчика;
- температура датчика сравнения, помещенного рядом с контрольным датчиком.

Значения температуры не должны отличаться более чем на 1 °С.

е) оценка температурной однородности.

Критерии однородности температуры определяются типом стерилизатора, величиной тепла, полученного загрузкой, различиями для разных частей данной загрузки в скорости прогрева и скорости прогрева самого холодного предмета. Обычно считается приемлемым отклонение не более  $\pm 1$  °С от средней температуры в камере.

### 7.3.2 Изучение проникания тепла в загрузку

Изучение проникания тепла проводится с целью документированного подтверждения того, что наиболее холодный предмет будет постоянно получать требуемое летальное воздействие. Не требуется придерживаться фиксированных схем загрузки, если для определения валидационных параметров используется загрузка из наиболее трудно стерилизуемых предметов.

Для валидации размера загрузки может использоваться практика группирования: минимальная и максимальная загрузки. Обычно минимальный размер загрузки контейнеров с продукцией является «наихудшим случаем» для микробиологических испытаний, потому что прогрев и охлаждение минимальной нагрузки происходит быстрее, чем более крупной загрузки, время цикла укорачивается и уменьшается суммарная величина  $F_0$ . При использовании метода группирования для многих видов продукции, должна использоваться минимальная загрузка, включающая контейнеры, определенные как наименее прогреваемые во время температурного картирования.

Новые контейнеры и виды продукции должны подвергаться сравнительной оценке необходимости их включения в любую из существующих групп. При оценке следует учитывать геометрию контейнера, величину D биоагрузки продукции, вязкость и специальные требования по обращению с загрузкой.

Каждый вид продукции должен быть охарактеризован по размеру и типу контейнера, вязкости продукции, величине D, данным, полученным во время температурного картирования. Необходимо составить матрицу продукции и выбрать для тестирования минимальную загрузку наиболее трудно прогреваемой продукции. Испытания с максимальной загрузкой выполняются для определения «холодных» и «горячих» участков. Образцы для изучения стабильности обычно отбираются из самых «горячих» участков. Для получения и оценки данных по прониканию тепла в настоящее время могут применяться многие технически эквивалентные методы.

Примечание – Микробиологические испытания с биоиндикаторами и определение «холодного пятна» в загрузке могут проводиться одновременно.

#### 7.3.2.1 Определение «холодного пятна» в загрузке

Данное определение следует проводить в каждой камере, используя, по крайней мере, максимальную и минимальную конфигурации загрузки. Изучение выполняется с разными размерами и видами предметов загрузки. Можно получать данные, которые позволяют сделать интерполяцию между крайними значениями. Контейнеры должны быть заполнены полностью жидкостью с тепловыми характеристиками, соответствующими наиболее медленно прогреваемой продукции в установленном процессе стерилизации.

Если в камере размещаются более одной паллеты или слоя, датчики должны размещаться поровну в каждом слое или паллете. Данное испытание необходимо повторить с различным расположением датчиков, также сохраняя равное распределение между слоями (или паллетами). По крайней мере, по одному температурному датчику необходимо разместить в самом холодном и самом горячем участках загрузки, определенных в предыдущем прогоне, но следует использовать другие термодатчики для исключения возможных ошибок калибровки датчиков.

Один датчик должен быть помещен в дренажное отверстие для пара/конденсата или в непосредственной близости к контрольному датчику.

Во время цикла необходимо сравнивать следующие данные:

- температура датчика системы регистрации;
- температура датчика сравнения;
- температура датчика сравнения, помещенного рядом с контрольным датчиком.

Значения температуры не должны отличаться более чем на 1 °С.

Параметры стерилизации должны соответствовать специфицированному диапазону обычного производственного цикла.

#### 7.3.2.2 Стерилизационные циклы с избыточной обработкой

Строгих критериев по однородности температуры внутри разных участков загрузки и загруженной камеры не приводится. Основное внимание должно уделяться достижению минимально необходимой величины  $F_0$  в стерилизуемых предметах. Обычно устанавливаются требования к минимально допустимой температуре. Необходимо также оценивать воспроизводимость циклов (время нагрева и охлаждения). Для подтверждения того, что «холодное пятно» постоянно получает необходимое количество тепла, и температурный профиль во всей загрузке является воспроизводимым, следует выполнить, по крайней мере, три последовательных успешных валидационных цикла стерилизации.

#### 7.3.2.3 Стерилизационные циклы на основе вероятности выживания

Для доказательства пригодности процесса стерилизации термочувствительной продукции, разработанного на основе вероятности выживания биопродукции, требуется подтвердить незначительный диапазон колебаний температуры в установившемся режиме стерилизации – не более  $\pm 0,5$  °С. Число температурных датчиков для изучения проникновения тепла зависит от размера стерилизатора. Желательно использовать большое количество термодатчиков для этих целей (обычно от 10 до 20 на паллету или тележку). Датчики вводятся внутрь выбранных контейнеров с раствором в зону «холодного пятна». Контейнеры с термодатчиками должны распределяться по всему объему загрузки. Следует составлять подробные схемы размещения температурных датчиков с их идентификацией для каждого вида загрузки.

Во время изучения проникновения тепла в термочувствительную продукцию должны определяться не только минимальное, но и максимальное значение  $F_0$  в загрузке. Для этого часть термодатчиков должна помещаться в наиболее прогреваемые зоны контейнеров и участки камеры. Данные, полученные во время изучения проникновения тепла в специфицированную загрузку, должны использоваться в дальнейшем при выполнении текущей стерилизации в серийном производстве продукции. Это позволит быть уверенным, что «холодные» пятна получают достаточное летальное воздействие, а в «горячих точках» не будет избыточного воздействия, способного усилить разложение продукции.

### 7.3.3 Микробиологические испытания

Изучение проникновения тепла в загрузку кроме физических измерений температуры внутри стерилизуемых предметов должно подтверждаться микробиологическими данными, полученными с использованием биоиндикаторов или биопродукции.

#### 7.3.3.1 Испытания для циклов с избыточной обработкой

Наиболее часто используемым микроорганизмом при изучении летального воздействия пара в режиме избыточной обработки является *Geobacillus stearothermophilus* на различных носителях.

Примечание – Конкретные требования к характеристикам биологических индикаторов, используемых для контроля циклов с избыточной обработкой, приводятся в [8].

Биоиндикаторы на бумажных полосках не следует помещать в зоны загрузки, в которых может скапливаться конденсат. Контакт спор с водой может изменить термочувствительность микроорганизмов и повлиять на результаты микробиологических испытаний.

Споровая суспензия может наноситься непосредственно на поверхность твердых стерилизуемых предметов или тестовых объектов из аналогичных материалов, но после этого должна обязательно высушиваться. Нанося суспензию биологического индикатора на поверхность, важно проводить инокуляцию таким образом, чтобы весь объем суспензии оставался в зоне, предназначенной для

инокуляции, и не было потерь суспензии во время данной процедуры. Например, нанесение 1 мл водной суспензии на поверхность резиновой пробки может вызвать затруднение из-за поверхностного натяжения жидкости, препятствующего адгезии к поверхности, поэтому часть пробы может быть утеряна еще до выполнения испытаний. Лучше использовать меньшие объемы суспензии, которые можно нанести в виде нескольких капель на поверхность испытываемых предметов. Следует соблюдать меры предосторожности против распространения термоустойчивых спор в производственной зоне, поэтому инокуляцию предметов загрузки необходимо выполнять в лабораторных условиях. Может оказаться полезным готовить суспензию биоиндикаторных организмов в этиловом спирте, который обычно не оказывает влияния на жизнеспособность и устойчивость спор. Это позволяет свести к минимуму проблемы, связанные с образованием скоплений спор, уменьшает поверхностное натяжение и ускоряет процесс высушивания суспензии на поверхности.

Предметы, содержащие биологические индикаторы, должны быть маркированы и размещены по всей загрузке в непосредственной близости с компонентами, в которые вставлены температурные датчики. Как правило, следует поместить внутрь загрузки минимум 10 биоиндикаторов или инокулировать 10 предметов, обязательно поместив один из них в область «холодного пятна». После завершения цикла инокулированные предметы или биоиндикаторы извлекаются из загрузки и подвергаются микробиологическому испытанию на стерильность. Должны использоваться как положительный (биоиндикаторы без стерилизационной обработки), так и, при необходимости, отрицательный контроль (не инокулированный предмет). Полное уничтожение микроорганизмов в термоустойчивом биоиндикаторе свидетельствует о том, что процесс стерилизации обеспечивает гораздо меньшую, чем  $10^6$ , вероятность выживания любых микроорганизмов, составляющих реальную бионагрузку продукции.

#### 7.3.3.2 Испытания для циклов, разработанных на основе бионагрузки

Для циклов, разработанных на основе вероятности выживания бионагрузки, в микробиологических испытаниях необходимо использовать менее устойчивые биологические индикаторы или изоляты реальной бионагрузки.

Примечание – Примером может быть *Bacillus atrophaeus* «5230» со следующими параметрами: D121= 0,2 мин, Z ~ 5 °C, количество спор в биоиндикаторе более  $1 \cdot 10^6$

Следует предварительно установить концентрацию микроорганизмов в тестовой суспензии и их устойчивость. Помеченные контейнеры, наполненные жидкостью, инокулируются выбранным биологическим индикатором. Жидкая среда в контейнере может быть жидкой продукцией, водой для инъекций или другой подходящей модельной жидкостью. Допускается использовать в качестве среды для суспендирования биоиндикатора/бионагрузки заменитель продукции, если последняя содержит консерванты или другие антимикробные вещества, ингибирующие рост микроорганизмов. Использование продукции как суспендирующей среды должно быть подтверждено тестами на отсутствие у продукции антимикробных свойств согласно [9]. Инокуляцию контейнеров с жидкостью (продукцией или плацебо) необходимо выполнять в асептических условиях, принимая меры предосторожности против загрязнения внешней поверхности контейнера. При высокой бионагрузке продукции или плацебо, контейнеры до инокуляции могут быть предварительно простерилизованы. Контейнеры инокулируются соответствующим количеством микроорганизмов с известной устойчивостью к воздействию пара и помещаются рядом с контейнерами, в которые вставлены термпары для изучения проникания тепла.

Использование бумажных полосок, дисков, пробных образцов (купонов) или нитей вместо прямой инокуляции жидкой продукцией является неприемлемым. В качестве альтернативы прямой инокуляции можно использовать запаянные ампулы или капилляры, заполненные жидкостью с суспензией микроорганизмов, которые необходимо поместить внутрь герметичных контейнеров с продукцией.

Количество инокулированных контейнеров должно быть достаточным для последующего определения летальности процесса. Как правило, следует инокулировать не менее 10 контейнеров, обязательно поместив один из них в область «холодного пятна». После завершения цикла стерилизации инокулированные контейнеры извлекаются из загрузки и подвергаются микробиологическому испытанию на суммарное количество жизнеспособных аэробов методом мембранной фильтрации или одним из методов чашечного подсчета (при условии его валидации) [9].

#### Примечания

- 1 Для оценки числа жизнеспособных микроорганизмов могут применяться методы отрицательной фракции, рассматриваемые в [1].
- 2 Использование инокулированных контейнеров с питательной средой исключает необходимость выполнения манипуляций и процедур подготовки проб к испытаниям. Однако при использовании питательной среды в контейнере необходимо подтвердить сохранение ее ростовых качеств после стерилизации.

В зависимости от количества и устойчивости микроорганизмов в выбранном биоиндикаторе гибель микроорганизмов может быть полной или частичной.

## 8 Эксплуатация, техническое обслуживание паровых стерилизаторов и текущий контроль (мониторинг) процессов стерилизации паром [10]

Для всех паровых стерилизаторов должны быть разработаны тщательно спланированные программа испытаний для контроля их эксплуатационной пригодности и программа профилактического технического обслуживания.

Программа планового профилактического обслуживания должна разрабатываться на основе следующих принципов:

- все части стерилизатора, которые необходимы для правильного функционирования или обеспечения безопасности должны еженедельно подвергаться тестированию;
- программа профилактического обслуживания должна включать такие виды работ, выполняемые периодически, как смазывание и иногда разборку отдельных компонентов (например, насосов), необходимость которых определяется нормальной производственной практикой, рекомендациями производителя оборудования и опытом. Программа профилактического обслуживания должна концентрироваться на подтверждении состояния стерилизатора и его компонентов посредством тестирования и осмотра без выполнения демонтажа. Не следует вмешиваться в работу частей и сбивать настройки, которые функционируют правильно.

Работы по обслуживанию стерилизаторов должны выполняться в рамках системы менеджмента качества (СМК) по СТБ ISO 9001. Запасные части к стерилизаторам, сконструированным в рамках СМК, должны быть от производителей, имеющих аналогичную систему качества.

Предпочтительно должна использоваться программа профилактического обслуживания, предоставляемая производителем оборудования. Если такая программа отсутствует, ее следует разработать самостоятельно с учетом рекомендаций производителя.

Необходимо разработать ряд процедур для каждого стерилизатора, содержащих полные инструкции по выполнению каждой операции по обслуживанию.

Периодичность, с которой должна выполняться конкретная операция по обслуживанию, зависит от того, насколько интенсивно эксплуатируется стерилизатор. При работе в несколько смен, например, необходимо откорректировать программу так, чтобы обслуживание выполнялось чаще, чем при односменном режиме. Тем не менее, если стерилизатор используется не часто, редкий график обслуживания может быть неприемлемым, поскольку, наоборот, требуется более частое обслуживание определенных компонентов, таких как клапаны, прокладки, насосы и т.д., вследствие их возможного залипания из-за длительного неиспользования. Частота обслуживания непосредственно соотносится с частотой использования для тех компонентов, которые подвержены прогрессирующему износу.

Важно планировать обслуживание таким образом, чтобы стерилизатор был в неэксплуатируемом состоянии минимально возможное время. Обслуживание должно выполняться, если осуществимо на практике, непосредственно перед выполнением периодических испытаний стерилизатора.

### 8.1 Повседневное обслуживание

Некоторые простые операции по обслуживанию могут быть выполнены оператором и должны быть зарегистрированы в журнале стерилизационного оборудования. Примерами таких операций могут быть:

- для паровых стерилизаторов – ежедневно или чаще, если необходимо, очищать сетку, закрывающую дренажную линию;
- для всех стерилизаторов – ежедневно протирать уплотнительную прокладку двери (дверей) чистой влажной салфеткой и проверять ее на наличие повреждений;
- для всех стерилизаторов – выполнять один из видов проверки безопасности дверей, требуемых плановым осмотром, в пределах технической компетенции.

Примечание – Другие проверки безопасности дверей выполняются, обычно еженедельно, техническим персоналом.

### 8.2 Особенности, требующие внимания при профилактическом обслуживании

#### 8.2.1 Камеры из нержавеющей стали

Камеры из нержавеющей стали подвержены щелевой коррозии и коррозии под напряжением, инициируемой воздействием химических веществ, которые могут попасть в камеру из разрушенных контейнеров с растворами.

Для очистки стенок камеры необходимо использовать воду с низким содержанием солей (особенно хлоридов): деионизованную, дистиллированную воду или воду очищенную.

При необходимости полировки внутренних стенок камеры ее следует выполнять согласно инструкциям производителя, используя не содержащие железа материалы, полирующие средства, не содержащие хлора или других коррозионных веществ. После полировки камеру необходимо тщательно промыть водой с низким содержанием солей.

Во время очистки и полировки следует предпринимать меры предосторожности, чтобы не повредить прокладку двери и попадание посторонних материалов в дренажный слив камеры.



### 8.2.2 Воздухонепроницаемость камеры

Воздухонепроницаемость камеры чрезвычайно важна для правильного функционирования стерилизаторов. Уплотнение двери является основным потенциальным источником утечки и ее обслуживанию следует уделять особое внимание, соблюдая все рекомендации производителя. Эксплуатационный срок службы уплотнительных прокладок двери сильно варьирует, но существенным является то, что все уплотнения необходимо регулярно очищать. Уплотнительные прокладки следует заменять новыми комплектами, одобренными производителем стерилизатора, через рекомендованные интервалы времени, а также при любых признаках их повреждений или изнашивания.

Утечки из/в камеру также могут происходить:

- в соединениях трубопроводов;
- в местах присоединений датчиков;
- через заглушенные штуцеры для тестовых средств измерений;
- через входные порты для температурных датчиков (используемые или заглушенные);
- через прокладки и посадочные гнезда клапанов;
- сквозь трещины в сварных швах камеры или листовой стали.

### 8.2.3 Механизмы блокировки дверей

Обслуживание и инспекция устройств безопасности дверей, механизмов блокировки дверей и системы герметизации камеры должны выполняться в соответствии с документированными инструкциями производителя. Безопасность и установки выключателей безопасности дверей и компонентов дверной блокировки необходимо проверять еженедельно, установочные параметры должны соответствовать рекомендованным производителем.

Воротной механизм замков должен осматриваться на предмет избыточного износа участков внутренней резьбы. Если визуально обнаружить износ затруднительно, следует использовать датчики измерения профиля резьбы. Если имеются свидетельства чрезмерного износа, стерилизатор не должен эксплуатироваться до замены зубчатого колеса воротного механизма.

### 8.2.4 Детектор воздуха

При установке, снятии или регулировке любой части детектора воздуха необходима особая осторожность. Предпочтительно не допускать вмешательства в детектор воздуха без крайней необходимости. Чувствительность детектора воздуха должна быть отрегулирована в соответствии с инструкциями производителя и установочными параметрами, определенными во время аттестации монтажа.

Детекторы воздуха необходимо тщательно проверять на наличие утечек воздуха еженедельно. Утечки, слишком малые, чтобы быть обнаруженными во время теста на удержание давления, могут оказаться достаточными для вытеснения паром воздуха, содержащегося в детекторе, и ложной индикации полного удаления воздуха из камеры.

Если необходимо отрегулировать детектор воздуха, после регулировки следует выполнить тестирование детектора, как во время аттестации монтажа.

### 8.2.5 Приборы

Приборы, установленные в стерилизаторе, должны обслуживаться и калиброваться в соответствии с инструкциями производителя. Калибровку следует выполнять при температуре и давлении обычного режима стерилизации и стабильных температурах окружающей среды. Любой прибор с ошибочными или противоречивыми показаниями должен быть забракован или отремонтирован, если это является практичным и экономически обоснованным. У приборов с удовлетворительной повторяемостью показаний, но с небольшим отклонением необходимо проверить выставлен ли ноль и диапазон измерений, а затем откорректировать нулевую точку или внести поправку в показания.

Корпус приборов никогда не должен быть открытым, разбитые стекла должны быть заменены немедленно.

Система регистрации критических параметров является важнейшим монитором общего функционирования и эксплуатационных характеристик стерилизатора. Системам измерения температуры присущи как внутренние ошибки калибровки, так и потеря калибровки во время использования. Вследствие этого температурные показания регистрирующего датчика должны рассматриваться с осторожностью и интерпретироваться исходя из знаний характеристик конкретной системы регистрации, загрузки и предыдущих записей цикла.

В правильно работающую систему регистрации не следует вмешиваться без крайней необходимости. Регулировки должны выполняться строго в соответствии с инструкциями производителя.

Персонал, заменяющий диаграммную бумагу для самописцев, бумажную ленту для принтера и другие расходные материалы в записывающих устройствах, должен быть обучен, полностью осведомлен о чувствительной природе приборов и утвержден руководителем производства.

## 8.3 Вспомогательное оборудование

Вспомогательное оборудование, используемое в соединении со стерилизатором, должно также подвергаться плановому обслуживанию в соответствии с инструкциями производителя.

Если обслуживание вспомогательного оборудования не является ответственностью пользователя

стерилизатора, должны быть приняты организационные меры по надлежащему уведомлению пользователя о всех сроках обслуживания (в виде плана-графика или иной форме) и предстоящих модификациях любой части оборудования. Пользователь стерилизатора также должен иметь доступ к записям о выполненном обслуживании вспомогательного оборудования.

Примерами вспомогательного оборудования, подлежащего обслуживанию, могут быть:

- все инженерные вспомогательные системы, присоединенные к стерилизатору (прежде всего, системы подготовки пара, сжатого воздуха и т.д.);
- генераторы пара, специально предназначенные для данного стерилизатора;
- система вентиляции помещения и устройства местной аспирации;
- оборудование для защиты персонала.

#### 8.4 Возвращение стерилизатора в эксплуатацию

Необходимо разработать и утвердить документированную процедуру по возвращению в эксплуатацию стерилизатора после его технического обслуживания или тестирования. Процедура должна включать проверки техники безопасности и некоторые или все тесты, выполняемые во время аттестации монтажа.

Лицо, ответственное за техническое обслуживание, должно удостоверить, что работы по обслуживанию были выполнены и стерилизатор безопасен для использования.

Руководитель производства (пользователь стерилизатора) должен обеспечить не использование стерилизатора для нужд производства, пока все требуемое техническое обслуживание не будет успешно выполнено.

#### 8.5 Мониторинг и документирование цикла

Необходимо выполнять мониторинг и документирование каждого производственного цикла стерилизации. Записи должны храниться в безопасном месте.

Документация по каждой простерилизованной загрузке должна включать следующее:

- идентификацию стерилизатора (путем уникального инвентарного номера, названия производителя, модели и серийного номера или их комбинации);
- спецификацию условий загрузки (определяемую или по природе и количеству стерилизуемых предметов, предметам оснастки камеры и их размещения в камере, или путем ссылки на подробную отдельную спецификацию);
- спецификацию применяемого рабочего цикла (определяемую или по установке параметров цикла или путем ссылки на подробную отдельную спецификацию);
- ссылку на результат любого повседневного предварительного испытания, например теста Бови-Дика или теста на удержание давления;
- любые отклонения от валидированной спецификации в условиях загрузки и установке параметров цикла;
- дату и время начала рабочего цикла;
- номер цикла, отсчитываемый счетчиком стерилизатора;
- идентификацию оператора;
- любые другие записи, указанные в 8.5.1.

Записи по процессам стерилизации серий продукции должны быть достаточно подробными для проведения оценки соответствия параметров стерилизации установленным требованиям. Записи самопишущих приборов, относящиеся к диаграмме цикла, должны быть разборчивыми, выполненными в достаточно крупном масштабе. При хранении данных в электронном формате необходимо делать бумажные распечатки циклов и резервное копирование данных.

Использование биологических индикаторов в серийных циклах стерилизации не является обязательным.

Необходимо обеспечить прослеживаемость от любого простерилизованного предмета на месте его использования до конкретного стерилизатора и цикла, в котором он обрабатывался, и установить точные значения параметров стерилизации на всем протяжении цикла. Штрих-кодирование каждого предмета загрузки или его упаковки является практическим способом соблюдения прослеживаемости продукции и материалов.

Циклы, прерванные по какой-либо причине, должны отмечаться в журнале стерилизатора вместе с любыми предпринимаемыми корректирующими действиями. Операторы должны отмечать и сообщать о любых наблюдениях, если стерилизатор, предположительно, не работает так, как должен.

Если загрузка подвергалась переработке из-за сбоев в предыдущем цикле, записи, относящиеся к этому первоначальному циклу, должны быть легко прослеживаемы из записей по переработке.

##### 8.5.1 Ведение записей (учет)

Журнал эксплуатации стерилизатора должен содержать информацию, необходимую для текущей эксплуатации стерилизатора и записи, сделанные во время каждого цикла. Информация обычно включает следующее:

- идентификацию стерилизатора;

- название, адреса, номера телефонов производителя стерилизатора и ключевого персонала;
- фамилии утвержденных операторов;
- письменные процедуры, регламентирующие все обязанности операторов;
- полные инструкции по эксплуатации;
- копии сводных данных по валидации;
- данные периодических тестов, выполняемых пользователем;
- записи по обычному уходу, выполняемому пользователем;
- спецификации всех рабочих циклов, которые были валидированы, определяемые по заданным параметрам цикла;
- спецификации условий загрузки, которые были валидированы, определяемые по характеру и числу предметов загрузки, предметов оснастки камеры и их распределения в камере.

В журнале эксплуатации стерилизатора должны быть сделаны следующие записи по каждому циклу стерилизации:

- фамилия оператора;
- дата и время начала цикла;
- номер цикла;
- ссылка на условия загрузки;
- название (или кодовый номер) используемого цикла стерилизации;
- номер протокола стерилизации, включаемого в досье на серию;
- значения параметров цикла, которые оператору необходимо проверять и регистрировать во время цикла;
- подпись, удостоверяющая, что цикл признан удовлетворительным;
- любые замечания или наблюдения по циклу.

### 8.6 Эксплуатация стерилизаторов, предназначенных для пористой загрузки

Стерилизация насыщенным паром эффективна только при сочетании некоторых значений температуры и давления пара при отсутствии воздуха и других газов. Рабочий цикл стерилизаторов, предназначенных для пористой загрузки, обычно включает пять стадий:

- удаление воздуха – большая часть воздуха удаляется из камеры и загрузки;
- впуск пара – пар впускается в камеру до тех пор, пока не будет достигнута температура стерилизации по всему объему камеры и загрузки;
- время стерилизационной выдержки – температура по всему объему камеры и загрузки поддерживается в заданных пределах в течение соответствующего времени выдержки;
- высушивание – пар удаляется из камеры, давление в камере снижается, что приводит к испарению конденсата из загрузки либо путем создания длительного разрежения, либо последовательных инжекции и удаления горячего воздуха или других газов;
- впуск воздуха – в камеру вводится воздух до тех пор, пока давление не сравняется с атмосферным давлением.

Полное время цикла при температуре стерилизации 134 °С обычно составляет 35 мин для стандартной полной загрузки, однако стадия высушивания определенного вида загрузки с высокой теплоемкостью требует еще около 20 мин.

#### 8.6.1 Совместимость процесса со стерилизуемыми предметами

Стерилизатор, предназначенный для пористой загрузки, пригоден для обработки целого ряда предметов различного вида.

Предметы, которые должны стерилизоваться насыщенным паром, должны быть предварительно очищены и высушены согласно валидированной процедуре.

Чтобы уменьшить возможность перегрева пара, предметы загрузки из текстильных гигроскопичных материалов не рекомендуется чрезмерно высушивать перед стерилизацией (см. также 8.6.8.3).

К предметам, которые нельзя стерилизовать в стерилизаторе, предназначенном для пористой загрузки, относятся:

- предметы, которые могут быть повреждены в результате воздействия насыщенного пара при температуре от 121 °С до 134 °С;
- предметы, которые могут быть повреждены в результате быстрого изменения давления (до 10 Бар/мин);
- водные растворы (требуется стерилизатор для жидкой герметичной продукции);
- жидкости не на водной основе (требуется сухожаровой стерилизатор);
- твердые предметы в герметичных контейнерах (воздух не может быть удален).

#### 8.6.2 Схема загрузки

В стерилизаторах, предназначенных для пористой загрузки, обрабатываются предметы, целиком изготовленные из пористых материалов (например, одежда), или упакованные в пористую обертку предметы из металла и полимеров.

При загрузке камеры следует учитывать следующие требования:

- способствовать быстрому удалению воздуха из предметов загрузки и проникновению в них пара;



- обеспечить беспрепятственное удаление образующегося конденсата из загрузки.

За некоторыми исключениями стерилизаторы, предназначенные для пористой загрузки, могут загружаться в случайном порядке. Необходимо убедиться, что условия загрузки повторяются в каждом цикле и соответствуют валидированной схеме.

Наибольшим препятствием для достижения повторяемой и предсказуемой гарантии стерильности загрузки из пористых материалов является потенциальное присутствие воздуха внутри загрузки и в камере автоклава. Особое внимание следует уделять следующему:

- весь воздух должен быть удален из камеры и загрузки перед стадией стерилизационной выдержки цикла;
- весь воздух и неконденсируемые газы должны быть удалены из пара, подаваемого в автоклав;
- пар, впускаемый в автоклав, должен быть насыщенным;
- пар не должен содержать веществ, которые могли бы химически загрязнить материалы, с которыми он вступает в контакт.

### 8.6.3 Удаление воздуха

Присутствие воздуха в загрузке может препятствовать проникновению пара и радикально снижать эффективность процесса стерилизации. Пар не может беспрепятственно вытеснить воздух, содержащийся в пористых материалах, таких как бумажные мешки, содержащие стерилизуемые предметы. Воздух, остающийся в упаковке перед стадией стерилизационной выдержки, будет распределяться в различных объемах случайным образом. Во время стерилизации он может непредсказуемо задерживать или предотвратить контакт пара со стерилизуемыми поверхностями, создавая «воздушные карманы». Содержание воздуха зависит от скорости теоретического разбавления, метода, применяемого для удаления воздуха и наличия утечек в камере.

Стерилизаторы, предназначенные для пористой загрузки, должны иметь систему активного (принудительного) удаления воздуха путем замещения воздуха паром в серии последовательных смен разрежения и повышенного давления пара. Аттестованный автоклав должен быть способен удалить достаточное количество воздуха из стерилизуемых предметов, состоящих из пористых материалов и размещенных в камере в случайном порядке, если они не превышают по плотности стандартную тестовую упаковку [2].

Если плотность пористых материалов превышает плотность стандартной тестовой упаковки, или загрузка состоит из компонентов, в которые проникновение пара не является мгновенным, например, фильтров и бутылей с небольшим горлышком, необходимо выполнить термометрический тест как при аттестации эксплуатации.

Так же как и воздух, проникновению пара могут препятствовать неконденсируемые газы, высвобождаемые при нагреве загрузки. Это может произойти с определенными упаковочными материалами, чернилами, адгезивными материалами, этикетками и т.д. Упаковочные материалы должны соответствовать требованиям, приведенным в [11].

Примечание – В качестве меры предосторожности новые неметаллические боксы или лотки (поддоны) необходимо предварительно обрабатывать в непроизводственных циклах, перед тем как использовать их для текущей стерилизации.

### 8.6.4 Обращение с конденсатом

Во всех паровых стерилизаторах энергия для нагрева загрузки почти полностью обеспечивается скрытой теплотой испарения при конденсации пара на стерилизуемых предметах. Чем больше выделяется скрытой теплоты, тем больше образуется конденсата. Конденсат (горячая вода) является неотъемлемым и неизбежным побочным продуктом процесса стерилизации паром.

Количество образующегося конденсата зависит от величины скрытой теплоты, которая требуется для нагрева загрузки до температуры стерилизации. Эта величина определяется теплоемкостью загрузки, которая, в свою очередь, зависит от массы и удельной теплоемкости материалов отдельных предметов. Загрузка, состоящая из металлических предметов, имеет более высокую теплоемкость, чем загрузка из пористых материалов и, следовательно, при ее нагреве образуется больше конденсата. Практически весь конденсат будет образовываться перед началом стадии стерилизационной выдержки.

Процесс, по существу, является обратимым и, при создании разрежения в камере во время стадии сушки и снижении точки кипения воды вследствие уменьшения давления конденсат может испаряться. Скрытая теплота испарения, запасенная в материалах загрузки, повторно испаряет конденсат и, как следствие этого, предметы как охлаждаются, так и высушиваются. Процесс повторного испарения не произойдет, если конденсат будет отделен от предметов загрузки.

Для того чтобы обеспечить сухость пористой загрузки в конце цикла, необходимо или дренировать из загрузки конденсат полностью, или прочно удерживать его материалами горячей загрузки, из которых он может впоследствии испариться. Для упакованных предметов загрузки предпочтителен второй вариант. Не следует принимать никаких специальных мер в случае, если загрузка состоит из чисто пористых материалов, однако металлические предметы, вполне вероятно, будут способствовать образованию объема конденсата, достаточного для насыщения влагой своей обертки. Конденсат может распространиться на другие части загрузки, из которых он, возможно, не испарится. Этой миграции

конденсата можно избежать, разместив в дополнение к упаковочной обертке прокладку из абсорбирующих материалов внутри каждой упаковки.

Оптимальное количество и расположение этой дополнительной прокладки может быть определено только опытным путем. Как правило, металлические предметы должны располагаться свободно и разделяться прокладкой. Виды загрузки, состоящие из большого количества металлических предметов, должны проверяться на отсутствие конденсата во время аттестации эксплуатации.

Полюе предметы, такие как корпуса фильтров, трубки следует размещать таким образом, чтобы конденсат не собирался внутри них.

Между рядами поддонов с металлическими изделиями рекомендуется помещать дефлекторы капель, чтобы конденсат не перетекал с одного поддона на другой.

Если стерилизуется смешанная загрузка из пористых и металлических предметов в обертке, предметы из пористых материалов следует помещать над металлическими предметами для предотвращения попадания капель конденсата на пористую загрузку.

#### 8.6.5 Упаковочные материалы

Для стерилизуемых предметов должны использоваться упаковочные материалы, которые проницаемы для воздуха и пара, но имеют максимальный размер пор, который с высокой степенью надежности исключает микробную контаминацию при установленных условиях хранения и транспортирования.

Предметы, как правило, должны быть завернуты в два слоя упаковочных материалов; по крайней мере, один из слоев может быть листовой бумагой, бумажным мешком или пластмассовым пакетом. Внутренняя подкладка упаковки должна обладать хорошими абсорбирующими свойствами для удерживания конденсата.

Стерилизуемые предметы должны быть завернуты в материалы, соответствующие требованиям [11].

#### 8.6.6 Мониторинг и документирование цикла

Ежедневно должен выполняться тест Бови-Дика или тест на наличие утечек воздуха в камеру (тест на удержание давления). Стерилизация не должна начинаться, пока не будет продемонстрировано, что результаты теста являются положительными.

Каждый цикл должен быть документально оформлен согласно 8.5. Запись о выполненном цикле должна быть сделана в журнале эксплуатации стерилизатора.

Записи, относящиеся к серийному производству, должны содержать следующую информацию:

- температуру (температуру камеры), регистрируемую датчиком, расположенным в месте активного дренажа камеры;
- давление в камере, регистрируемое датчиком давления, установленным в камере.

Нет необходимости контролировать температуру внутри загрузки. В дополнение к вышеприведенной информации, должен быть отмечен вместе с корректирующими действиями любой цикл, прерванный из-за ошибки, определенной датчиком воздуха.

#### 8.6.7 Разрешение для использования

Загрузка из пористых материалов может быть разрешена для использования в производстве при условии, что:

- на всем протяжении цикла параметры, что подтверждается протоколами стерилизации, находятся в пределах разрешенных допусков, установленных во время валидации;
- упаковка стерилизуемых предметов не повреждена и не нарушена;
- предметы загрузки являются визуально сухими.

#### 8.6.8 Проблемы

##### 8.6.8.1 Ошибка, регистрируемая детектором воздуха

Детектор воздуха предназначен для регистрации ошибки, если уровень воздуха и газа в пробах из камеры достаточно высок для равномерного и быстрого проникновения пара внутрь загрузки. Возможными причинами ошибки, регистрируемой датчиком воздуха, могут быть:

- неэффективный процесс удаления воздуха;
- утечки воздуха на стадии вакуумирования;
- неконденсируемые газы, выделяющиеся из упаковки;
- неконденсируемые газы в поступающем в камеру паре;
- неисправный детектор воздуха.

Если цикл был прерван из-за ошибки, регистрируемой детектором воздуха, стерилизатор не должен использоваться до устранения причины ошибки. Если отсутствуют очевидные причины ошибки, такие как изменение условий загрузки, стерилизатор следует подвергнуть испытаниям, включающим тестирование функций детектора.

##### 8.6.8.2 Влажная загрузка

Любой предмет с влажной внешней упаковкой должен быть забракован, так как влага подвергает риску защитные свойства упаковки.

Капли и пятна влаги на упаковке свидетельствуют, что в камеру попала жидкая вода. Это возможно по следующим причинам:

- недостаточные функции дренажных конденсатоуловителей, установленных между стерилизатором

и генератором (бойлером) (непредвиденная потребность в паре может вызвать захват воды из заполненного конденсатоуловителя);

- резкие колебания давления в магистральном трубопроводе;
- переполнение воды в бойлере, приводящее к переносу капелек воды в пар.

Иногда предметы загрузки с сухой внешней упаковкой могут оказаться влажными внутри. Несмотря на то, что предмет может быть стерильным, не исключена возможность, что загрузка была влажной на некоторых стадиях цикла и, следовательно, стерильность не может быть гарантирована в должной степени. Такие влажные предметы обнаруживаются конечным пользователем, что не способствует уверенности в службе стерилизации.

Влажные внутри упаковки часто являются результатом неадекватного процесса упаковывания и загрузки, особенно если обрабатываются металлические предметы. Если все меры предосторожности были предприняты, причиной увлажнения может быть подача влажного пара. В таком случае необходимо выполнить испытание на сухость пара. Следует понимать, что данный тест не может надежно обнаружить переувлажнение, вызванное случайным переносом воды паром.

Внезапное увлажнение загрузки при успешном длительном использовании определенной схемы загрузки и применении рабочего цикла указывают на изменения в системе подготовки пара. Примерами влияний на сухость пара, поступающего в стерилизатор, могут быть:

- неисправность оборудования в каком-нибудь месте системы;
- инженерные модификации в системе;
- установка новых или модифицированных бойлеров;
- удлинение магистрального трубопровода;
- присоединение нового оборудования, потребляющего пар.

#### 8.6.8.3 Перегрев пара

Перегрев пара, вызванный увеличением сухости пара, может привести к неудачному циклу стерилизации. Обычно его трудно идентифицировать. Одним из признаков является ошибка, регистрируемая индикатором процесса (интегратором), еще одним – обугливание оберточных материалов.

Одной из возможных причин перегрева является слишком резкое падение давления пара, проходящего через дроссельное устройство. В данном случае перегрев возникает вследствие адиабатического расширения. Инженерные решения данной проблемы приводятся в [3].

Перегрев также может возникать, если пар подается в камеру со слишком высокой скоростью. Данная проблема должна быть устранена еще на стадии аттестации монтажа путем регулирования дроссельного устройства с некоторой модификацией дроссельной заслонки.

Еще одной причиной перегрева могут быть экзотермические реакции. Перегрев пара может произойти в результате регидратации исключительно сухого гигроскопического материала. В таком случае перегрев может продолжаться в течение всей стадии стерилизационной выдержки с последующим риском несостоявшейся стерилизации. Данное явление характерно, прежде всего, для некоторых текстильных материалов (например, из хлопковых тканей), которые были сильно пересушены до стерилизации.

### 8.7 Эксплуатация паровых стерилизаторов, предназначенных для стерилизации жидкостей

В стерилизаторах, предназначенных для стерилизации жидкостей на водной основе, предметы загрузки нагреваются путем прямого контакта с насыщенным паром обычно при температуре 121 °С. Хотя насыщенный пар не проникает внутрь герметичных контейнеров с продукцией, стерилизация осуществляется молекулами воды, содержащимися в самой продукции. По этой причине такие стерилизаторы могут использоваться только для стерилизационной обработки жидкостей на водной основе.

Рабочий цикл стерилизаторов, предназначенных для стерилизации жидкостей, обычно включает следующие стадии:

- а) нагрев – насыщенный пар впускается в камеру, нагревая загрузку;
- б) период плато начинается, когда температура в камере, регистрируемая датчиком, размещенным в месте слива конденсата, достигает температуры стерилизации;
  - в начальной части этого периода, называемого временем уравнивания, во всех частях загрузки достигается температура стерилизации. Время уравнивания зависит от природы и количества продукции, материала, размера и формы контейнера;
  - с момента, когда во всех частях загрузки достигается заданная температура стерилизации, должен начинаться отсчет времени стерилизационной выдержки;
- в) охлаждение – загрузка охлаждается или путем распыления стерильной воды или циркуляции охлажденного воздуха до тех пор, пока температура в самой горячей части загрузки не опустится ниже 80 °С.

Передача тепла к содержимому загрузки происходит преимущественно путем теплопроводности через стенки контейнеров и внутренних конвективных движений жидкости. Перенос тепла путем излучения играет малую роль в стерилизации жидкой продукции. Во время стадии нагрева рабочего цикла температура наружной стенки контейнеров быстро достигает температуры пространства камеры,



#### 8.7.4 Система укупоривания

Контейнеры должны быть герметично укупорены для предотвращения испарения воды из их содержимого и попадания внутрь пара и конденсата. Стеклобутылки для стерильных жидкостей обычно герметизируются составными системами укупоривания, состоящими из эластомерных пробок и обжимных колпачков.

Является важным, чтобы эластомерная пробка имела плотный контакт с горлышком бутылки для предотвращения попадания микроорганизмов и других веществ, которые могут контаминировать продукцию. Характерной особенностью герметичных контейнеров с жидкостью является то, что они наполняются номинальным объемом жидкости, который составляет от 80 % до 90 % от внутреннего объема бутылки. Оставшийся объем необходим для теплового расширения жидкости во время стерилизации.

Высокое внутреннее давление в бутылке с жидкостью во время стерилизации подвергает напряжению элементы укупорки, которые могут деформироваться или даже разрушиться. Нарушения герметичности бутылок бывает трудно обнаружить визуальным способом.

Поскольку вышеперечисленные проблемы неизбежно возникают вследствие избыточного давления, генерируемого внутри бутылок во время стерилизации, безопасность системы укупоривания должна обеспечиваться пользователем стерилизатора. Пользователь должен удостовериться, что элементы укупорки и контейнеры приспособлены для выдерживания предполагаемых условий стерилизации. Прежде всего, контейнеры и элементы укупорки должны соответствовать требованиям соответствующих стандартов. Если контейнеры используются повторно, пользователь должен установить систему их жесткой инспекции после мойки, чтобы обеспечить удаление всех бутылок с признаками повреждений, особенно в области горлышка. Бутылки не следует заполнять объемом жидкости большим, чем заявленная номинальная вместимость контейнера.

Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с контейнерами, наполненными продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни один негерметичный контейнер не будет разрешен для использования (ТКП 030).

#### 8.7.5 Мониторинг и документирование цикла

Каждый цикл стерилизации должен быть документально оформлен согласно 8.5. Запись о выполненном цикле должна быть сделана в журнале эксплуатации стерилизатора.

Если необходимо контролировать температуру внутри загрузки, температурный датчик должен быть помещен в наиболее медленно прогреваемый контейнер. Если используются два датчика (обычно для стерилизаторов с объемом камеры выше 600 дм<sup>3</sup>), второй датчик необходимо поместить в наиболее быстро прогреваемый контейнер. Датчик необходимо размещать вдоль геометрической оси контейнера и вставлять на глубину около 85 % от высоты контейнера.

Записи, относящиеся к серийному производству, должны содержать следующую информацию:

- температуру (температуру камеры), регистрируемую датчиком, расположенным в месте активного дренажа камеры;
- давление в камере, регистрируемое датчиком давления, установленным в камере;
- температуру (температуру загрузки), регистрируемую датчиком внутри контейнера.

В современных моделях стерилизаторов рабочий цикл может контролироваться путем непрерывного измерения летального воздействия (суммарной величины  $F_0$ ).

#### 8.7.6 Разрешение для использования

Необходимо установить документированную процедуру разрешения для использования стерилизованной продукции.

Загрузка из контейнеров с жидкой продукцией может быть разрешена для использования в производстве при следующих условиях:

- на всем протяжении цикла стерилизации параметры, что подтверждается протоколами стерилизации, находятся в пределах разрешенных допусков, установленных по время валидации;
- не более чем один контейнер (или 1 % от числа в загрузке) разрушились во время стерилизации.

Если данные регистрации серийного цикла стерилизации являются неприемлемыми, загрузка должна быть забракована. Решение о переработке продукции должно приниматься согласно утвержденной процедуре и учитывать химическую и физическую стабильность продукции.

Загрузку необходимо осмотреть для выявления поврежденных контейнеров. Допускается наличие отдельных разрушенных бутылок или мешков при условии, что не повреждены целые контейнеры.

Помутнение стенок пластмассовых контейнеров является поверхностным эффектом, который исчезает при охлаждении и не наносит вреда содержимому контейнера. Решение о приемлемости помутнения стенок контейнеров должно приниматься руководителями производства и контроля качества.

## Приложение А (справочное)

### Основные циклы стерилизации [1]

#### А.1 Стерилизационные циклы

Удаление воздуха является обычной проблемой при проектировании большинства автоклавов. Смесь воздуха и пара содержит гораздо меньше скрытой теплоты, чем свободный от воздуха пар при том же давлении. Тем самым снижается передача тепловой энергии материалам загрузки. В основном используются гравитационное и принудительное удаление воздуха с использованием стадии вакуумирования. Тем не менее, полностью удалить воздух из камеры невозможно даже путем многократного импульсного вакуумирования. Количество оставшегося воздуха определяется типом загрузки, например, пористые материалы способны удерживать больше воздуха, чем другие стерилизуемые объекты.

Некоторые циклы, напротив, требуют использования смеси пар-воздух, пар-вода-воздух для поддержания целостности герметичных контейнеров. В таких циклах важно обеспечить адекватное перемешивание в камере для однородного распределения воздуха, чтобы избежать образования воздушных карманов, затрудняющих передачу тепла загрузке.

##### А.1.1 Циклы с гравитационным удалением воздуха

Классический цикл стерилизации паром путем гравитационного удаления воздуха основывается на том, что холодный воздух тяжелее пара и опускается на дно камеры. Плотность воздуха при 20 °С около 1,2 г/дм<sup>3</sup>; тогда как пара при 100 °С – только 0,6 г/дм<sup>3</sup>. По мере того, как пар поступает в камеру, воздух вместе с конденсатом вытесняется через дренажное отверстие и трап, расположенные на дне камеры. Трап парового стерилизатора специально проектируется для пропускания больших объемов воздуха. Эффективность удаления воздуха зависит от правильного функционирования трапа и надлежащего распределения пара по объему камеры. Пар поступает в камеру через дефлектор или через продольную перфорированную трубку. Скорость инъекции пара является критическим показателем: пар должен поступать в таком количестве, чтобы его естественная плавучесть вытесняла его вверх, вынуждая воздух опускаться вниз. Если пар поступает слишком быстро, или не распределяется надлежащим образом, в верхней части загрузки могут образоваться воздушные карманы. Если пар поступает слишком медленно, воздух успеет прогреться, перемешивается с паром, что затрудняет его удаление. Эффективность удаления воздуха из камеры определяется путем измерения температуры в дренажном канале. Воздух и конденсат опускаются под действием силы тяжести в нижнюю часть камеры, вызывая понижение температуры, регистрируемой в дренажной линии. По мере удаления воздуха он первоначально замещается горячим конденсатом, а затем насыщенным паром. Изменение температуры, начиная от холодного воздуха и конденсата к горячему пару, приводит к закрытию трапа. По ходу цикла камера автоклава постепенно достигает давления, совпадающего с заданной температурой стерилизации. Схематическое изображение стерилизатора с гравитационным механизмом удаления воздуха приводится на рисунке А1 вместе с типичной диаграммой цикла.

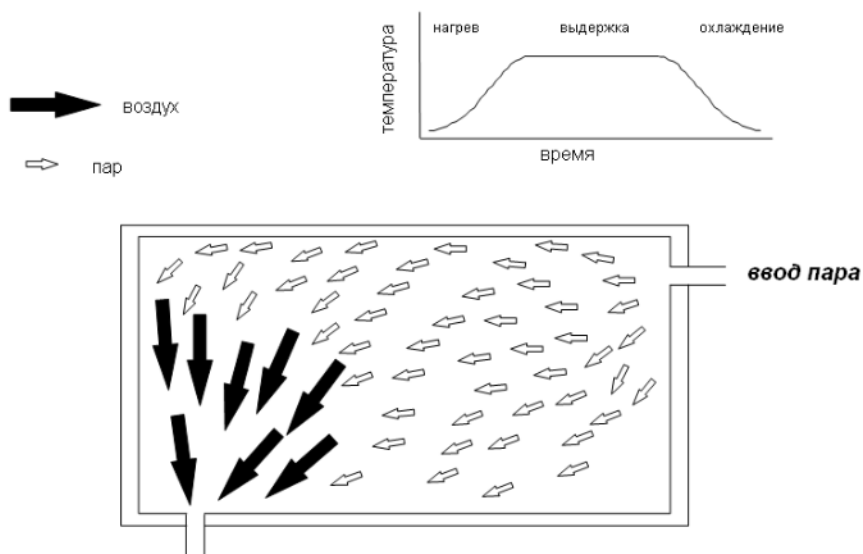


Рисунок А.1 – Цикл с гравитационным удалением воздуха из камеры



Цикл с использованием гравитационного удаления воздуха более применим к небольшим стерилизаторам и стерилизаторам, не загружаемым до полной вместимости, т.е. в тех случаях, когда пар относительно беспрепятственно проникает в загрузку.

### А.1.2 Циклы с предварительным вакуумированием

#### А.1.2.1 Циклы с однократным предварительным вакуумированием

Более эффективным методом удаления воздуха из камеры является принудительное его откачивание с использованием механического насоса или парового эдуктора перед стадией стерилизационной выдержки. Данный метод особенно подходит для стерилизуемых предметов с внутренними пустотами, таких как трубки, фильтры, устройства для розлива. Для удаления воздуха требуется разрежение от 15 до 20 мм рт. ст. в течение 8-10 мин. Диаграмма типичного цикла с использованием стадии предварительного вакуумирования приводится на рисунке А.2.



Рисунок А.2 – Диаграмма типичного цикла с использованием стадии предварительного вакуумирования

#### А.1.2.2 Циклы с пульсирующим вакуумированием/запуском пара

Вследствие трудности достижения условий сильного разрежения, необходимого для удаления воздуха, многие производители автоклавов разработали системы импульсного вакуумирования, заключающегося в повторяющейся смене стадий разрежения и запуска пара. В целом, система импульсного вакуумирования эффективно удаляет воздух без необходимости достижения глубокого разрежения, применяемого в циклах с предварительным вакуумированием. Число повторяющихся стадий вакуумирования/заполнения камеры паром варьирует, обычно от 3 до 5 импульсов достаточно для практически полного удаления воздуха. Циклы с импульсным вакуумированием более эффективны по сравнению с циклом, в котором используется единственная стадия глубокого разрежения. Для них характерны более короткая продолжительность полного цикла и/или меньшее количество остаточного воздуха в камере. Дополнительным преимуществом является использование меньшего, менее дорогого вакуумного насоса. Такие циклы наиболее часто используются в фармацевтической промышленности для стерилизации предметов загрузки, удаление воздуха из которых затруднено. Примерами могут быть: скрученные шланги, корпуса фильтров, плотно упакованные контейнеры с пробками, упаковки технологической одежды. На рисунке А.3 приводится пример диаграммы цикла стерилизации с использованием множественного или импульсного вакуумирования.

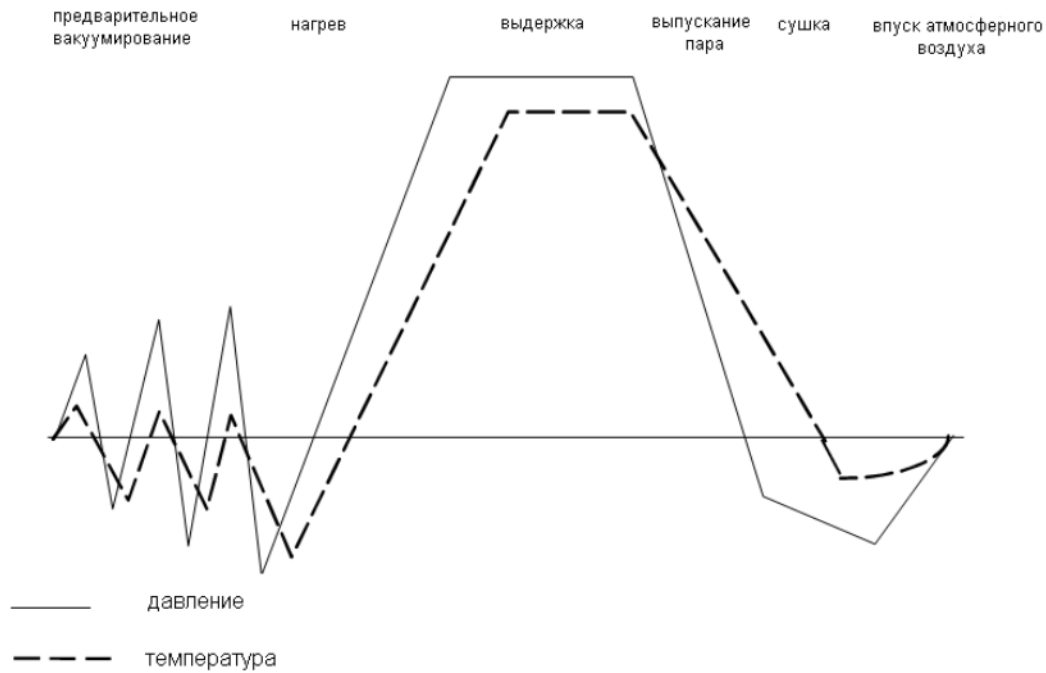


Рисунок А.3 – Цикл стерилизации с использованием множественного или импульсного вакуумирования

### А.1.3 Циклы с использованием смеси пар-воздух или пар-вода-воздух

Хотя обычно присутствие воздуха представляет проблему, снижая эффективность процессов стерилизации паром, в ряде случаев его специально вводят в камеру. Водные растворы парентеральных лекарственных средств часто стерилизуют в паровых автоклавах. При использовании такого вида загрузки функция конденсирующегося пара заключается в обеспечении быстрой передачи тепла стенкам контейнера с продукцией, который может быть либо прочным, либо гибким. В любом случае пространство над раствором заполнено воздухом или инертным газом. По мере нагревания раствора этот газ расширяется и вместе с испарением воды приводит к увеличению давления в контейнере. Таким образом, давление в контейнере будет превышать давление в камере. Стеклоянные флаконы могут герметизироваться специальными пробками, обжатыми колпачками, для того, чтобы противостоять этому давлению. Если перепад давления не является слишком большим (например, во время стадии разогрева и стерилизационной выдержки, когда в камеру поступает пар), флаконы не разгерметизируются и не взорвутся. Однако в случае достаточно быстрого охлаждения и конденсации пара перепад давления между внутренним содержимым флаконов и камерой может резко увеличиться, что способно вызвать нарушение целостности укупорки. Полимерные пакеты и полужесткие контейнеры представляют еще большую проблему. Так как они не имеют прочности стекла, увеличение давления может привести к их разрыву. Для предотвращения этого необходимо инжектировать в камеру воздух, для того чтобы поднять давление в камере. Особенно это важно во время стадии охлаждения, когда давление в камере снижается гораздо быстрее давления внутри стерилизуемых контейнеров. Присутствие воздуха в камере снижает эффективность передачи тепла загрузке. Следовательно, при использовании циклов с «избыточным давлением воздуха» в камере необходимо поддерживать хорошо перемешанную газовую смесь, чтобы передача тепла загрузке была однородной. Перемешивание может достигаться различными способами. Наиболее распространены в современной практике стерилизации два принципиальных метода:

- 1) В стерилизаторах с паровоздушной смесью используются вентиляторы, встроенные в камеру для поддержания постоянной циркуляции и перемешивания воздуха и пара (см. рисунок А.4)



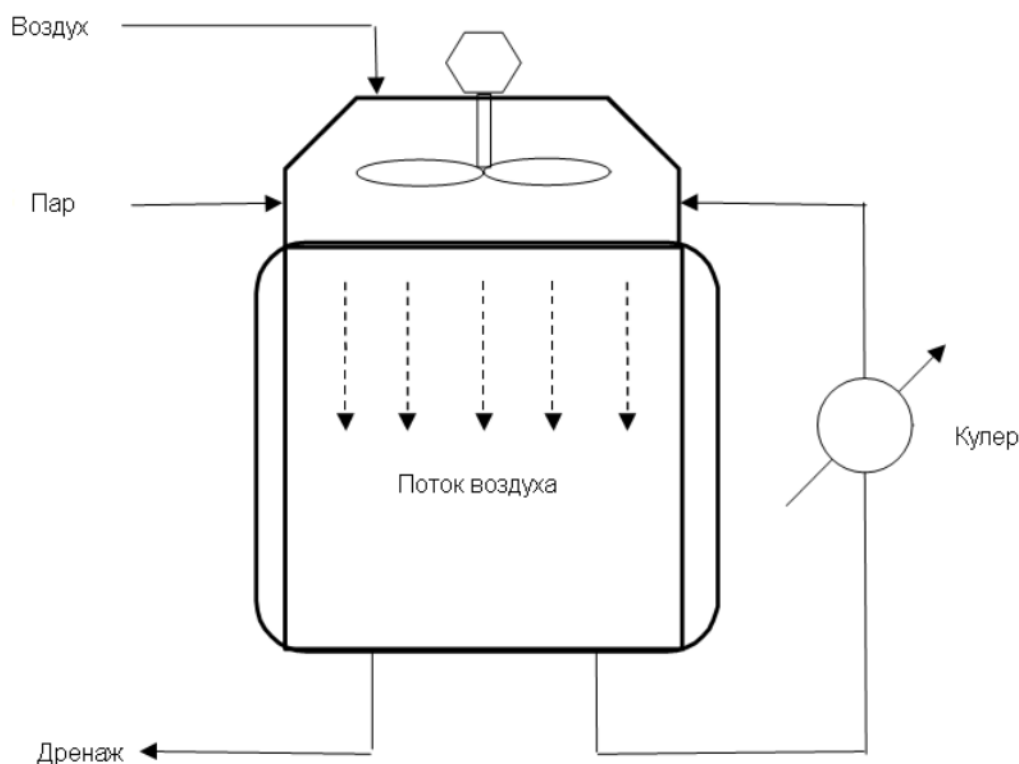


Рисунок А.4 – Стерилизаторы с паровоздушной смесью

2) В стерилизаторах со смесью пар-вода-воздух используется внешний насос для циркуляции перегретой воды из нижней части камеры через ряд распределительных сопел, расположенных в верхней части автоклава, и оттуда – на стерилизуемые предметы. Этот «дождевой» эффект обеспечивает хорошее перемешивание воздуха и пара, а также быстрое охлаждение продукции, стерилизуемой в окончательной упаковке. Быстрое и эффективное охлаждение путем циркуляции воды через охлаждающий теплообменник способствует увеличению стабильности продукции и росту производительности процесса стерилизации (см. рисунок А.5).

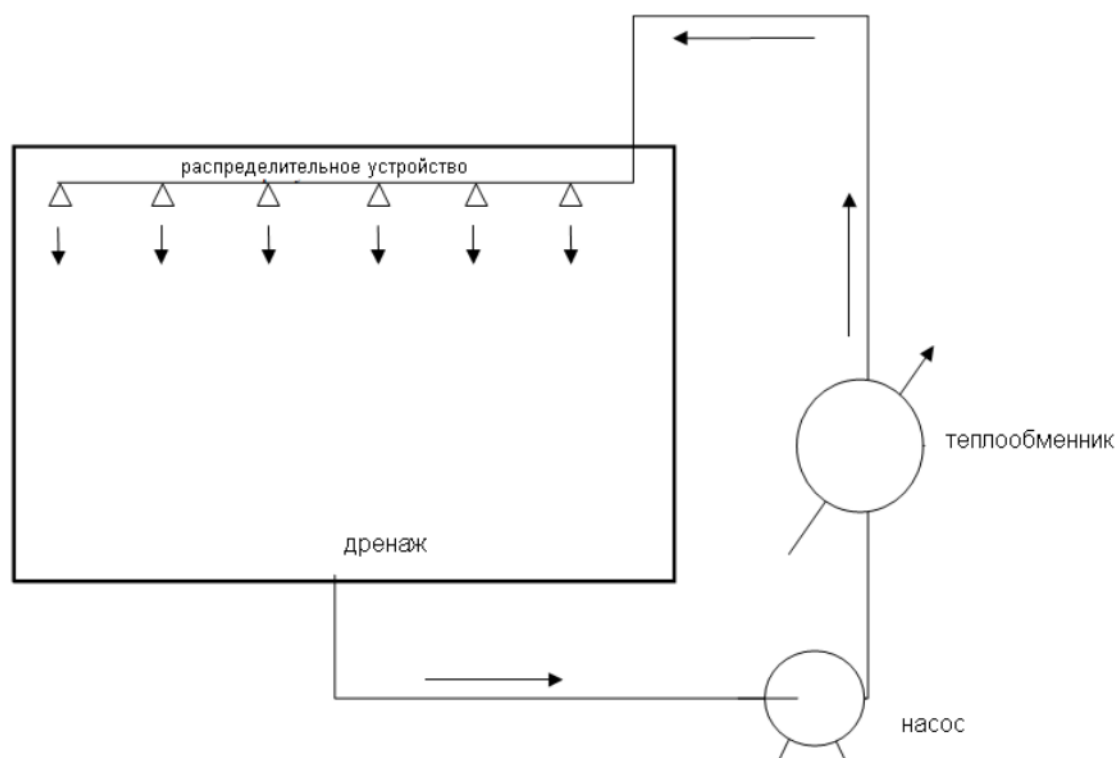


Рисунок А.5 – Стерилизаторы со смесью пар-вода-воздух

### А.1.4 Циклы с погружением

Этот тип стерилизационного цикла аналогичен циклу с распылением воды за исключением того, что камера стерилизатора полностью заполняется водой. Давление на контейнеры полностью уравнивается давлением, создаваемым внутри контейнера. Данный тип цикла часто используется для стерилизации пластиковых контейнеров, поскольку при таких условиях дефекты контейнеров минимальны. Вариантом иммерсионного цикла является ротационная стерилизация, когда емкость камеры поворачивается или вращается во время цикла после заполнения камеры водой. Такие циклы часто используются для стерилизации лекарственных средств на липидной или масляной основе, что способствует их хорошему перемешиванию и улучшению теплопередачи.

### А.1.5 Циклы со стадией сушки

Для большинства видов загрузки в стерилизаторе, включая окончательную стерилизацию продукции в герметичных контейнерах, влага, остающаяся на предметах после стерилизации, считается нежелательной. В определенных ситуациях влажные стерилизованные компоненты могут неблагоприятно воздействовать на качество готовой продукции. В таких случаях в цикл включают стадию высушивания.

К некоторым типичным методам высушивания относятся: нагревание, глубокий вакуум, импульсное вакуумирование (чередующееся с заполнением камеры сжатым воздухом). Валидация цикла с высушиванием должна включать определение остаточной влаги в предметах загрузки. Для пробок и других предметов, для которых влага является критичной, это определение должно быть количественным, для остальных случаев может быть достаточной визуальная оценка сухости загрузки.

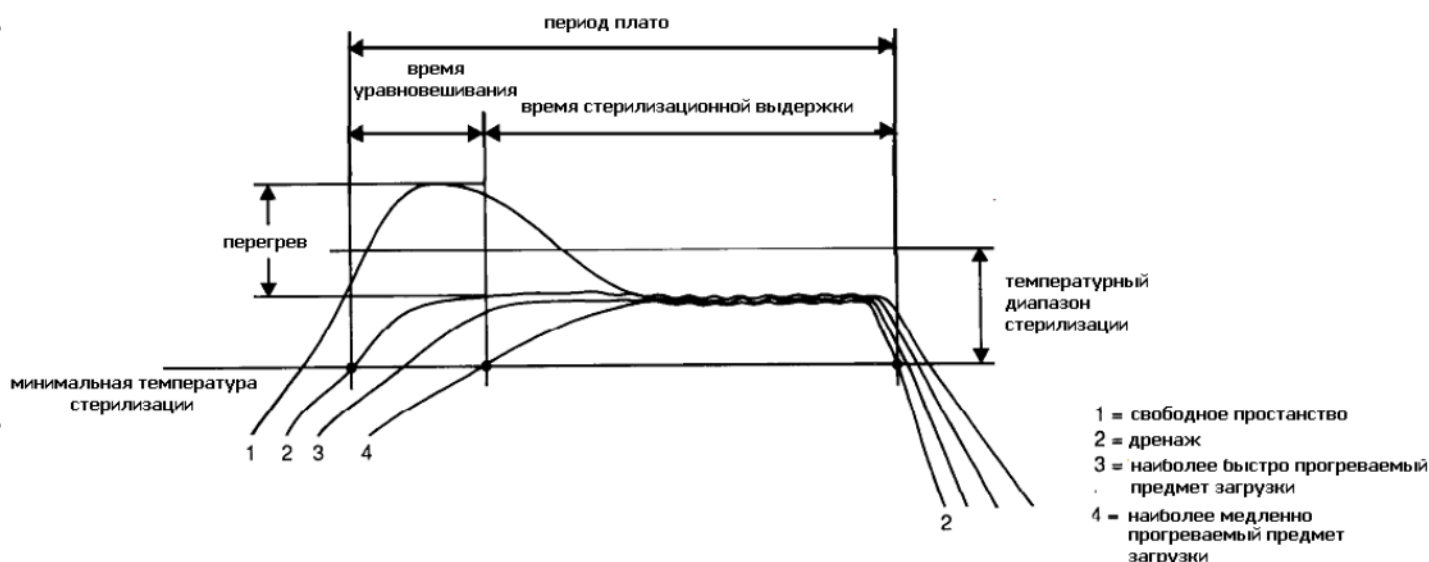


Рисунок А.6 – Схематическое изображение термометрической записи цикла стерилизации [7]

**Приложение Б**  
 (рекомендуемое)

**Требования различных руководств и стандартов по валидации процесса стерилизации паром**

**Таблица Б.1**

HTM 2010, часть 3 [7] Требование	EN 285:1997 [2] требование	ГОСТ ИСО 11134 требование	PDA TR#1 [1] требование
раздел №	раздел №	раздел №	раздел №
	4.3.4 Материал изоляции	Температура наружной поверхности изоляционного материала не должна превышать 55 °С при температуре окружающей среды 23±2 °С	
	5.3 Воздушный фильтр	Фильтр должен удерживать не менее 99,5 % частиц размером >0,3 мкм	12.5 Стерилизация и целостность воздушных фильтров
	Обратный клапан	Между фильтром и камерой стерилизатора должен установлен обратный клапан, предотвращающий попадание пара из камеры в фильтр	Инокуляция спорами <i>B. stearothermophilus</i> внутренней поверхности фильтра или размещение споровых полосок Проверка целостности фильтра после заданного количества циклов стерилизации
11 Тесты на целостность камеры	5.4 Вакуумная система	Вакуум с остаточным давлением ≤70 кПа	
	Для стерилизаторов с объемом камеры 250-600 дм <sup>3</sup> : начальное давление <70 мбар		

## Продолжение таблицы Б.1

HTM 2010, часть 3 [7]		EN 285:1997 [2]		ГОСТ ИСО 11134		PDA TR#1 [1]	
раздел №	Требование	раздел №	требование	раздел №	требование	раздел №	требование
11.15	Для стерилизаторов с объемом камеры 250-600 дм <sup>3</sup> : - нарастание давления – ≤1,3 мбар/мин Для стерилизаторов с другим объемом камеры: согласно спецификации производителя	8.3.2.2	Скорость роста давления не должна превышать 0,13 кПа/мин				
Тест на удержание вакуума		Скорость подсоса воздуха					
11.35	Потеря давления не должна превышать 1 мбар/мин						
Тест на утечку давления							
13.51	Единообразное изменение цвета по всей поверхности индикатора	8.3.2.1	Индикатор Бови-Дика должен иметь единообразное изменение цвета по всей поверхности				
Тест Бови-Дика на проникновение пара		Тест Бови-Дика					
Температура, °С	Время выдерживания: 3,3-3,5 мин 10,8-11 мин 16,8-17 мин						
134							
126							
121							
9		13.3				A.5.2.2.1 Пар	
Тесты на качество пара		Подача пара в стерилизационную камеру					
Неконденсируемые газы	≤3,5 % (3,5 мл/100 мл конденсата)	Неконденсируемые газы	≤3,5 %	Неконденсируемые газы	≤3,5 %		

Продолжение таблицы Б.1

раздел №	требование	раздел №	EN 285:1997 [2]	раздел №	ГОСТ ИСО 11134	раздел №	PDA TR#1 [1]
Сухость	≥0,9 (для металлической загрузки – ≥0,95); температура в линии подачи пара не должна отличаться более чем на 3 °С от температуры, зарегистрированной во время теста на перегрев пара	Сухость	≥0,9 (для металлической загрузки – ≥0,95)	Сухость	Не менее 95 %		
Перегрев пара	≤25 °С (в расширительной трубке)	Перегрев пара	≤25 °С (в свободном паре при атмосферном давлении)	Перегрев пара	≤5 °С		
10.12	≤70 дБ на расстоянии 150-1000 мм	9	Уровень звуковой мощности, создаваемый стерилизатором, не должен превышать 70 дБ				
		6.3.2.1	≥4 мм/мин				
		Скорость перемещения диаграммной бумаги					
		10	Скорость изменения давления в любой фазе цикла не должна превышать 1 МПа/мин				
13.15-13.24		8.3.1		А.6			
Термометрический тест при полной загрузке		Температурные характеристики		Разработка процесса стерилизации			

Продолжение таблицы Б.1

HTM 2010, часть 3 [7]		EN 285:1997 [2]		ГОСТ ИСО 11134		PDA TR#1 [1]	
раздел №	Требование	раздел №	требование	раздел №	требование	раздел №	требование
Время уравнивания	≤15 с для стерилизационных камер с объемом до 800 дм <sup>3</sup> ≤30 с для стерилизационных камер большего объема	Время выравнивания	≤15 с для стерилизационных камер с объемом до 800 дм <sup>3</sup> ≤30 с для стерилизационных камер большего объема				
Температура в камере	±1 °С в одном и том же участке 2 °С между разными участками камеры Разность значений температуры между регистрационным/и датчиками и датчиком в активном сливе – ≤1 °С	Температура в камере	±1,5 °С в одном и том же участке ±2 °С между разными участками камеры	A.6.1.2 Температура в камере	В течение всего времени обработки температура в камере не должна колебаться более чем на ±1 °С; - отличаться одна от другой более чем на ±2 °С (в разных точках)	12.2 Распределение тепла в пустой камере	Максимальная разница температуры в камере - 2 °С  15-20 температурных датчиков
Давление в камере	Разность значений давления между регистрационным/контрольным датчиками и независимым манометром ≤0,05 бар						
		Диапазон температур стерилизации	≤+3 °С от заданной температуры	A.6.1.2 Температура в камере	В течение всего времени обработки температура в камере не должна отличаться более чем на 3 °С от температуры стерилизации	12.3 Распределение и проникание тепла в нагруженной камере	



Продолжение таблицы Б.1

HTM 2010, часть 3 [7]		EN 285:1997 [2]		ГОСТ ИСО 11134		PDA TR#1 [1]	
раздел №	Требование	раздел №	требование	раздел №	требование	раздел №	требование
						с	В загруженной камере: соотношение количества датчиков для проникания тепла к количеству датчиков для изучения распределения тепла -5:1 Температура в разных участках – ±1 °С от средней температуры в камере $F_{0} \geq 12$ Воспроизводимость продолжительности стадии нагрева
							Распределение тепла $\pm 0,5$ °С от средней температуры в камере 10-20 температурных датчиков на паллету Определение минимального и максимального значений $F_0$ в загрузке
		6.2.1.1	Датчики температуры				
			По крайней мере, два независимых датчика Время реакции датчиков при испытаниях в воде 0,9-5 с				
		6.2.1.3	Прибор показывающий температуру	А.5.3.1.1	Контрольное устройство температуры		Должно быть отрегулировано с точностью $\pm 0,5$ °С от величины температуры стерилизации
			Показывающий прибор-термометр должен иметь возможность регулировки точности $\leq \pm 0,5$ °С при температуре стерилизации				

**Окончание таблицы Б.1**

HTM 2010, часть 3 [7]		EN 285:1997 [2]		ГОСТ ИСО 11134		PDA TR#1 [1]	
раздел №	Требование	раздел №	требование	раздел №	требование	раздел №	требование
		6.2.3	Приборы для индикации времени	А.5.3.1.3	Таймер должен иметь точность не менее $\pm 1\%$ для периодов времени более 5 мин		
13.25-13.36	Увеличение средней массы упаковок тестовых простыней по окончании цикла $\leq 1\%$	8.4	Сухость загрузки				
			Погрешность не выше $\pm 1\%$ для периодов времени более 5 мин	5.3.1	Точность приборов, применяемых для валидации, должна превышать точность управляющей и записывающей систем	16	Точность измерительных приборов должна быть в три раза выше технических характеристик устройств по поддержанию температуры в камере стерилизатора В качестве температурных датчиков рекомендуются термометры типа ТС с концевым спаем, изготовленные из проводов специальными пределами допускаемой погрешности
			Масса контрольных простынь не должна быть увеличена более чем на 1 %	Точность приборов			Ссылка на EN 554: Точность измерительных приборов должна быть в три раза выше технических характеристик устройств по поддержанию температуры в камере стерилизатора В качестве температурных датчиков рекомендуются термометры типа ТС с концевым спаем, изготовленные из проводов специальными пределами допускаемой погрешности

## Библиография

- [1] PDA Technical Report 1, Revised 2007, (TR 1) Validation of Moist Heat Sterilization Processes. Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control  
Технический отчет PDA №1, (изм.) 2007  
Валидация процессов стерилизации с использованием влажного тепла. Проектирование, разработка, аттестация и текущий контроль цикла
- [2] EN 285:2006+A2:2009 Sterilization. Steam sterilizers. Large sterilizers  
EN 285:2006+A2:2009 Стерилизация. Паровые стерилизаторы. Большие стерилизаторы
- [3] Health Technical Memorandum 2010 (HTM 2010) Sterilization, Part 2: Design considerations, UK National Health Service, 1995.  
Технический меморандум министерства здравоохранения Великобритании 2010 (HTM 2010) Стерилизация, часть 2: Вопросы проектирования, 1995
- [4] ISO 17665-1:2006 Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
- [5] Shirtz J. – 11. F, D and z values – in «Validation of pharmaceutical processes», Third Edition, edited by James Agalloco and Frederick J. Carleton, Informa Healthcare, pp. 159-174, 2008  
Дж. Ширтц – 11. Величины F, D и z – в сб. «Валидация фармацевтических процессов», под ред. Дж. Агалоко и Ф. Карлтона, изд.3, Информа Здравоохранение, с. 159-174, 2008
- [6] Thomas J. Berger and Kevin D. Trupp – 13 Validation of Terminal Sterilization – in «Validation of pharmaceutical processes», Third Edition, edited by James Agalloco and Frederick J. Carleton, Informa Healthcare, 2008  
Бергер Т. Дж. и Трап К.Д. – 13. Валидация процесса заключительной стерилизации - в сб. «Валидация фармацевтических процессов», под ред. Дж. Агалоко и Ф. Карлтона, изд.3, Информа Здравоохранение, 2008
- [7] Health Technical Memorandum 2010 (HTM 2010) Sterilization, Part 3 (Including Amendment 1): Validation and verification, UK National Health Service, 1994.  
Технический меморандум министерства здравоохранения Великобритании 2010 (HTM 2010) Стерилизация, часть 3 (включая исправление 1): Валидация и верификация, 1994
- [8] Государственная Фармакопея РБ, т.1, 5.1 Общие тексты по стерилизации
- [9] Государственная Фармакопея РБ, т.1, 2.6 Биологические испытания
- [10] Health Technical Memorandum 2010 (HTM 2010) Sterilization, Part 4: Operational management (New edition) with Part 6: Testing and validation protocols, UK National Health Service, 1997.  
Технический меморандум министерства здравоохранения Великобритании 2010 (HTM 2010) Стерилизация, часть 4: Управление эксплуатацией (новое издание) с частью 6: Протоколы испытаний и валидации, 1997
- [11] EN 868-1:1997 – Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized. General requirements and test methods  
EN 868-1:1997 – Упаковочные материалы и системы для медицинских изделий, подвергаемых стерилизации. Общие требования и методы испытаний
- [12] Health Technical Memorandum 2010 (HTM 2010) Sterilization, Part 5: Good practice guide, UK National Health Service, 1995.  
Технический меморандум министерства здравоохранения Великобритании 2010 (HTM 2010) Стерилизация, часть 5: Руководство по надлежащей практике, 1995
- [13] USP30-NF25 <1211> Sterilization and sterility assurance of compendial articles  
Фармакопея США USP30-NF25 <1211> Стерилизация и обеспечение стерильности лекарственных средств, включенных в фармакопею

«Минскинтеркаст»  
предприятие «Минскинтеркаст»  
Директор научно-производственного республиканского  
унитарного предприятия «ЛОТИОС» (УП «ЛОТИОС»),  
д.м.н., профессор  
Заведующий  
отделом исследований и разработок УП «ЛОТИОС»  
Ведущий научный сотрудник  
отдела исследований и разработок УП «ЛОТИОС», к.т.н.  
Старший научный сотрудник  
отдела исследований и разработок УП «ЛОТИОС»

Гапанович В.Н.

Потапова И.Н.

Шкут В.М.

Гирстун С.И.