

**Производство лекарственных средств
ПРОЦЕССЫ СУХОЖАРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ПРАЦЭСЫ СУХАЖАРАВАЙ СТЭРЫЛІЗАЦЫІ**

Издание официальное

Ключевые слова: стерилизация, депирогенизация, процесс, сухой жар, температура, 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	2
5 Характеристика сухого жара как стерилизующего средства	3
6 Требования к стерилизационным системам с использованием сухого жара	3
7 Разработка и валидация процессов стерилизации с использованием сухого жара	6
8 Эксплуатация, техническое обслуживание стерилизаторов и текущий контроль (мониторинг) процессов стерилизации с использованием сухого жара [5]	11
Приложение А (справочное) Сухожаровые шкафы и туннельные стерилизаторы	15
Приложение Б (справочное) Разработка процесса	18
Библиография	20

№ 2023113101052.218907.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"
Дата печати: 13.11.2023 10:10:52 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств ПРОЦЕССЫ СУХОЖАРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Вытворчасць лекавых сродкаў ПРАЦЭСЫ СУХАЖАРАВАЙ СТЭРЫЛІЗАЦЫІ

Manufacture of medicinal products
Sterilization processes using dry heat

Дата введения 2014-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные требования к процессам стерилизации с использованием в качестве стерилизующего средства теплоносителя в виде нагретого воздуха/газа – «сухого жара».

В настоящем техническом кодексе устанавливаются требования к стерилизационным системам и процессам стерилизации/депирогенизации субстанций, заключительной стерилизации расфасованной продукции, а также стерилизации/депирогенизации материалов (компонентов первичной упаковки и других предметов), необходимых для производства стерильных лекарственных средств в асептических условиях.

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

ТКП 511-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Процессы паровой стерилизации

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 техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в ТКП 030, ГОСТ ИСО 11134, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 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.

3.2 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.

Примечание – Для сухого жара величина F для специфического значения температуры стерилизации T и величины z называется F_T. Обычно F_T является временем стерилизации, выраженным в минутах выдержки при 160 °C, предполагая, что величина z равна 20 °C. F_T может быть определена с помощью биологических (F_{био}) или физических (F_{физ}) методов. Суммарная (накопленная) величина F_T может измеряться только на стадии выдержки или в течение всего цикла стерилизации с учетом стадии нагрева и охлаждения.

3.3 время стерилизационной выдержки (holding 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.

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

3.5 депирогенизация (depyrogenation): Процесс, необходимый для достижения установленных требований к удалению или инактивации пирогенов из материалов и субстанций.

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

3.7 конфигурация загрузки (load configuration/load design): 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.

3.8 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.

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

3.10 сухой жар (dry heat): Стерилизующее средство на основе тепловой энергии, присутствующей в воздухе или газе, используемое с целью обеспечения летальности процесса.

3.11 температура стерилизации (sterilization temperature): 1) Минимальная температура диапазона температур стерилизации. 2) Заданная температура в стерилизационной камере на стадии стерилизационной выдержки.

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

4 Общие положения

4.1 Процессы стерилизации исходных и вспомогательных материалов, продукции, оборудования с использованием сухого жара (далее – процессы стерилизации) должны разрабатываться с учетом природы стерилизуемых материалов/веществ, влияния температуры и продолжительности выдержки на физико-химические свойства и стабильность материалов/продукции.

4.2 Процедуры стерилизации должны быть определены, 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 сухого жара обеспечивается путем передачи тепла от нагретого воздуха к стерилизуемым предметам. Основным способом передачи тепла в камере стерилизатора является конвекция, к поверхности и внутрь материалов загрузки – теплопроводность. В целом можно выделить три основных фактора, непосредственно влияющих на эффективность процесса стерилизации: время выдержки, температура и устойчивость микроорганизмов.

4.7 При разработке и валидации процессов стерилизации могут применяться два основных подхода: метод избыточной обработки (многократного уничтожения) и подход, основанный на вероятности выживания (см. также ТКП 433 (Приложение Б), ТКП 511).

4.8 В практике стерилизации с использованием сухого жара применяются два основных вида процессов: с загрузкой в стерилизаторы периодического действия и непрерывные процессы в стерилизаторах туннельного или конвейерного типа. Стерилизационные системы непрерывного действия чаще используются для депирогенизации стеклянных контейнеров (ампулы, флаконы), предназначенных для асептического наполнения.

5 Характеристика сухого жара как стерилизующего средства

Цель характеристики сухого жара как стерилизующего средства заключается в том, чтобы продемонстрировать эффективность инактивации микроорганизмов, оценить воздействие стерилизующего средства на материалы/продукцию, определить требования к безопасности персонала и защите окружающей среды.

Эффективность инактивации микроорганизмов сухим жаром и его использование в процессах стерилизации достаточно полно документированы и подтверждаются литературными данными [1]. Если сухой жар применяется не в рамках общепринятых условий (см. 7.1) стерилизации, необходимо продемонстрировать его эффективность с применением биологических методов.

Воздействие на материалы/продукцию сухого жара зависит от двух параметров: температуры и времени выдержки. Результатом неблагоприятного воздействия на материалы/продукцию могут быть:

- изменения физических свойств, таких как размягчение, растрескивание, деформация или другие изменения формы предметов;
- изменения химических свойств материалов/продукции, такие как разложение, газообразование, полимеризация или образование токсических соединений;
- различия в величине теплового расширения, которые могут вызвать повреждения сопряженных частей/деталей;
- изменения функциональных возможностей или характеристик материалов/продукции.

Сухой жар является относительно медленно действующим стерилизующим средством: для летального воздействия обычно требуются более высокие температуры, чем при других способах термической стерилизации. Тем не менее, одним из явных преимуществ использования сухого жара является его способность проникать в различные типы материалов, в том числе в масла, мазевые основы и закрытые контейнеры, которые непроницаемы для пара.

На летальность процесса стерилизации с использованием сухого жара влияют: температура, однородность теплоносителя во время стерилизации, проницаемость упаковочных материалов для теплоносителя, доступность материалов/продукции для теплоносителя, а также физиологическое состояние микроорганизмов бионагрузки.

Считается, что сухой жар не оказывает значительного воздействия на окружающую среду. Тем не менее, следует подвергнуть оценке потенциальное воздействие на окружающую среду процесса стерилизации с использованием сухого жара, а также идентифицировать все приемлемые меры защиты и контроля. Результаты такой оценки должны быть документированы.

6 Требования к стерилизационным системам с использованием сухого жара

К сухожаровым стерилизаторам предъявляются следующие основные требования надлежащей производственной практики (ТКП 030) и [2]:

- внутри камеры должна быть циркуляция воздуха для обеспечения однородного распределения температуры;
- в камере должно поддерживаться положительное давление для предотвращения поступления внутрь нестерильного воздуха;
- любой воздух, впускаемый в камеру, должен проходить через задерживающий бактерии фильтр.

Следует установить технические требования к стерилизационной системе (например, в форме спецификации).

Стерилизационная система должна быть маркирована надежным способом. Маркировка должна содержать следующую информацию на языке, согласованном с пользователем:

- название и адрес производителя;
- серийный номер или другой идентификатор;
- минимальные и максимальные рабочие температуры;
- штамп/клеймо контрольного органа и идентификационный ярлык сосуда (если применимо).

6.1 Безопасность [3]

Должны быть разработаны документированные инструкции, предупреждающие пользователя о потенциальной опасности, связанной с использованием оборудования.

Оборудование, включая стерилизатор, должно соответствовать национальным требованиям безопасности.

Для сухожаровых стерилизаторов периодического действия необходимо предусмотреть меры, предотвращающие их случайную эксплуатацию, если дверь(и) стерилизатора не закрыты, не герметизированы и не заблокированы (заперты). Стерилизатор должен быть оборудован средствами, предотвращающими их открытие (разгерметизацию), если камера нагревается или находится под давлением. Если нет индикации о неисправности, двери стерилизатора могут быть разгерметизированы и открыты только по окончании стерилизационного цикла. Система стерилизации должна быть оборудована средствами, позволяющими восстановить атмосферное давление в камере и открыть дверь(и), если

произошел критический сбой в автоматическом цикле стерилизации.

Если операции загрузки/выгрузки или по обслуживанию требуют входа персонала внутрь стерилизационной камеры, должны быть предусмотрены процедуры и оборудование блокировки, гарантирующие, что стерилизатор не может быть никем запущен, пока выполняются работы, за исключением персонала, выполняющего эту работу.

Должны быть разработаны процедуры разгрузки по предотвращению повреждения упаковки и опасности для персонала, вследствие обращения с горячими материалами. Материалы загрузки должны быть удалены из стерилизатора и охлаждены до безопасной температуры перед последующим обращением. Выравнивание температуры должно происходить в зоне, в которой отсутствуют сквозняки и с ограниченной схемой движения.

6.2 Документация

Как минимум, должна иметься в наличии следующая документация для каждой идентифицированной стерилизационной системы:

- инструкции по безопасному и эффективному монтажу;
- перечень конструктивных материалов;
- инструкции по эксплуатации, включающие пределы температуры и меры безопасности;
- инструкции и графики профилактического обслуживания;
- руководство или инструкции по ремонту;
- чертежи/схемы, определяющие конфигурацию и оборудование, трубопроводы и системы управления;
- перечень частей, определяющий все существенные компоненты;
- логическая схема контроля процесса и/или документация по программному обеспечению, необходимая для эксплуатации и обслуживания.

Должна быть предоставлена информация по безопасному и надлежащему монтажу, эксплуатации и текущему обслуживанию системы стерилизации.

Инструкции по монтажу должны включать описание:

- общих размеров и массы стерилизационной системы;
- типа электропитания, напряжение, частоту и потребляемую мощность;
- расхода и давления воздуха;
- интенсивности шума для безопасности операторов;
- системы охлаждения, если применимо.

Инструкции по безопасной и эффективной эксплуатации системы должны включать:

- диапазон применяемых температур, тип загрузки и способ упаковывания материалов;
- вместимость стерилизатора;
- используемые циклы стерилизации;
- приборы контроля и индикаторные устройства;
- оборудование безопасности;
- вытяжная система, если применимо;
- инструкции по безопасности;
- действия в случае неисправностей и сбоев работы оборудования.

Руководство или инструкции по обслуживанию и ремонту должны включать:

- необходимые процедуры обслуживания;
- рекомендуемый интервал обслуживания, временной график или программу;
- электрические схемы;
- гидравлические схемы;
- перечень запасных частей.

Должны быть предоставлены логическая схема контроля процесса и/или документация программного обеспечения, необходимого для эксплуатации и обслуживания системы управления оборудованием (или любое другое поставляемое программное обеспечение), вместе с доказательством их валидации. Валидация должна быть выполнена или независимой стороной, или производителем программного обеспечения.

6.3 Вспомогательное оборудование [3]

Система стерилизации должна иметь конструкцию, позволяющую использовать в работе воздух или другой газовый теплоноситель, свободный от жидкой воды, профильтрованный через фильтры с номинальным диаметром пор не более 5 мкм и содержать не более 0,5 мг масла в кубическом метре. Если в стерилизаторе требуется асептическая среда, теплоноситель должен быть пропущен через удерживающий микроорганизмы фильтр.

Для герметично укупоренной продукции использование удерживающих микроорганизмы фильтров не является необходимым. Однако, в условиях высокой температуры, проникаемая упаковка может позволить проникновение микроорганизмов, которое не происходит при нормальных условиях.

Требования к поставляемой системе стерилизации должны включать характеристики электрической мощности, требующиеся на месте монтажа. Требуемое напряжение должно быть проверено и

специфицировано производителем. Система стерилизации должна быть спроектирована для эксплуатации с электрической сетью, снабженной средствами для одновременного изолирования всех контактов от источника питания и отдельными предохранителями для каждого вывода.

6.4 Компоненты [3]

Материалы и компоненты стерилизационной системы не должны приводить к микробиологической или химической контаминации системы.

Материалы, из которых изготовлен стерилизатор, должны быть устойчивыми к неблагоприятному воздействию тепла и не должны вызывать ухудшение качества теплоносителя, а также выделять любые вещества в количестве, которое может создать угрозу здоровья персонала. Воздуховоды и другие поверхности, с которыми может соприкоснуться персонал, и имеющие температуру выше 70 °С, должны быть термоизолированными. Следует предусмотреть присоединительные патрубки (штуцеры) для контрольных датчиков температуры, вводимых в камеру для проверки распределения температуры и проникновения тепла внутрь загрузки. Компоненты, которые необходимо менять (например, HEPA или другие фильтры) должны быть удобно размещены, а стерилизационная система должна быть установлена таким образом, чтобы к ним обеспечивался легкий доступ.

6.5 Принадлежности [3]

Поддоны, полки, тележки и, если применимо, конвейеры должны иметь конструкцию, обеспечивающую однородный контакт всех материалов с теплоносителем. Принадлежности должны обеспечивать отсутствие повреждений материалов, а также их упаковки, приводящих к нарушению стерильности. Принадлежности стерилизатора должны иметь конструкцию, обеспечивающую безопасное удерживание материалов, в том числе и продукции, и предотвращающую их движение вследствие потока воздуха или движения конвейера.

Горячие вытяжные газы следует безопасно выводить наружу.

Должны быть установлены требования к устройству принудительной циркуляции воздуха. Фильтры, если используются, должны быть пригодны для предназначенного использования. Их следует периодически проверять и заменять. HEPA-фильтры должны проверяться, по крайней мере, через каждые шесть месяцев на целостность и герметичность, а любые системы охлаждения должны соответствовать техническим требованиям, приведенным в 6.2, 6.3 и контролироваться.

6.6 Системы управления, контроля и регистрации [3]

Система стерилизации должна быть оборудована инструментами управления, контроля и регистрации следующих параметров процесса:

- температура (в камере сухожарового стерилизатора и/или стерилизационной загрузки, (если применимо);
- время выдержки;
- скорость движения ленты конвейера, (если применимо);
- давление и скорость потока воздуха, (если применимо);
- скорость изменения температуры, если это воздействует на целостность материалов/продукции.

Цикл стерилизации должен контролироваться путем автоматической системы управления с одним или более предустановленными циклами. Система регистрации должна обеспечивать разборчивую непрерывную запись значений специфицированных параметров процесса во время цикла стерилизации через определенные промежутки времени, достаточные для оценки скорости изменения температуры и давления, а также скорости конвейера (для стерилизаторов туннельного типа) и времени стерилизационной выдержки.

Системы контроля и записи должны быть независимыми друг от друга, или спроектированы таким образом, чтобы предупреждать о различии между измеряемым и записываемым параметрами процесса, превышающем установленную величину.

В системах контроля и записи должны быть устройства, позволяющие обнаружить ошибку соответствующего датчика.

Необходимо предусмотреть меры и технические средства для предотвращения неавторизованных изменений установленных параметров процесса и обеспечения выбора правильного процесса стерилизации.

Доступ к выбору и изменению программ системы управления должен быть ограничен путем использования специальных ключей, кодов, инструментов или прав администрирования.

Программное обеспечение должно быть идентифицировано путем номера версии и сопровождаться документацией по валидации.

Необходимо продемонстрировать достаточность для предназначенного использования инструментов контроля и управления.

Рекомендуются следующие технические характеристики приборов контроля температуры:

- погрешность не более ± 1 % от рабочего диапазона;
- регулировка $\pm 0,5$ °С от температуры стерилизации;

– способность к регулировке на месте при помощи ключа, кода или инструмента без необходимости демонтажа.

Приборы контроля давления (если используются) должны иметь погрешность не более $\pm 1,6$ % в диапазоне от 0 до 3 Бар (300 кПа), быть способны к регулировке на месте при помощи ключа, кода или инструмента без необходимости демонтажа.

Приборы контроля времени должны иметь погрешность не более ± 1 % для периодов времени, превышающих 5 мин, и не более $\pm 2,5$ % для периодов времени до 5 мин.

Если возможно, должны быть вычислены и откорректированы систематические ошибки путем применения соответствующих факторов коррекции.

6.7 Программное обеспечение[3]

Производитель стерилизатора обычно является ответственным за качество любого предоставляемого программного обеспечения. Производитель может принять решение не раскрывать исходный текст программ. В таком случае он обязан предоставить пользователю заявление о валидации, которое должно включать ссылки, указывающие что конкретно, и в соответствии с какими стандартами валидировалось. Логический регулятор электромеханического оборудования или другие средства контроля также должны быть валидированы.

7 Разработка и валидация процессов стерилизации с использованием сухого жара

7.1 Разработка процесса стерилизации

Должна быть выполнена разработка процесса стерилизации для определения параметров процесса, при которых достигаются установленные требования к стерильности продукции/материалов без неблагоприятного воздействия на свойства стерилизуемых материалов и, если требуется, их упаковки.

Некоторые процессы разрабатываются только для стерилизации сухим жаром, другие процессы должны обеспечить как стерилизацию, так и депирогенизацию.

Во время разработки должны быть определены следующие требования к процессу стерилизации/депирогенизации:

- параметры процесса и их допустимые пределы;
- требования к очистке и подготовке материалов/продукции перед их стерилизацией, если это необходимо для обеспечения эффективности процесса стерилизации;
- местоположение контрольной точки для измерения температуры.

Выбор продолжительности и температуры стерилизационного цикла зависит от конфигурации загрузки, свойств продукции/материалов и их способности выдерживать температуру и общее воздействие тепла. Процессы стерилизации сухим жаром должны разрабатываться для наименьшего практического диапазона температур в стерилизаторе. Исследования во время разработки процесса могут выполняться в лабораторном стерилизаторе, при условии, что в производственном стерилизаторе могут быть обеспечены такие же параметры стерилизации. Изучение в лабораторных условиях должно как можно более полно имитировать действительные производственные условия.

Во время разработки цикла стерилизации должны быть определены все параметры, включающие установленные температуры, время цикла, профили проникания тепла и скорость движения конвейера (для туннельных стерилизаторов).

Во время разработки и валидации процесса необходимо определить минимальную температуру стерилизации или депирогенизации. Допустимые колебания параметров процесса определяются возможностями системы контролировать и регулировать температуру и природой стерилизуемых материалов. Предметы, изготовленные из стекла и металла, могут выдерживать воздействие более высокой температуры, что позволяет использовать более широкие допуски таких параметров, как температура и время.

Примечание – Для таких материалов обычно допускаются колебания температуры в камере более 5 °С.

В стерилизаторах периодического действия время обычно является параметром, лучше поддающимся контролю. Соответствующие допуски времени выдерживания и общего времени цикла должны быть определены. Если для расчета времени стерилизации используется величина F_H , следует контролировать и учитывать температуру во время нагрева и охлаждения загруженной камеры.

Для стерилизаторов непрерывного действия время стерилизационной выдержки определяется скоростью движения ленты конвейера, поэтому допуски колебаний скорости должны учитываться при установлении минимального времени, необходимого для стерилизации или депирогенизации.

Должны быть установлены требования к подготовке первичных упаковочных материалов перед их стерилизацией/депирогенизацией, при необходимости – к контролю микробиологической нагрузки и чистоты материалов/продукции, подвергаемых процессу стерилизации/депирогенизации. Следует установить требования к минимальной температуре материалов/продукции, подвергаемых стерилизации, так как она влияет на способность стерилизационного оборудования обеспечить необходимый нагрев загрузки.

При разработке процессов стерилизации герметичных контейнеров, содержащих жидкую и газовую

фазы, возможно, потребуется предусмотреть создание в камере избыточного давления для компенсации внутреннего давления, вызванного расширением жидкости и повышением давления паров/газа.

Для недостаточно термоустойчивых материалов необходимо разработать процесс стерилизации сухим жаром, обеспечивающий адекватную гарантию стерильности и не приводящий к их разрушению или разложению под воздействием тепла. Тщательная разработка и валидация таких процессов является критически важной. При разработке и валидации таких процессов должен применяться подход, основанный на вероятности выживания биоагрузки не более 10^{-6} , чтобы определить минимально необходимый уровень летального воздействия.

Если по ряду причин предполагается разрешать проводить повторный цикл стерилизации/депирогенизации, во время разработки процесса необходимо оценить эффект избыточного воздействия сухого жара на обрабатываемые материалы/продукцию.

Во время разработки процесса стерилизации/депирогенизации следует определить материалы и процедуры упаковки. Упаковочные материалы должны быть совместимы с условиями стерилизации/депирогенизации.

Газовый теплоноситель, используемый в стерилизации сухим жаром, имеет низкую теплоемкость. На распределение температуры внутри стерилизатора оказывают влияние:

- загрузка (необходимо определить оптимальные способы и конфигурации);
- скорость и распределение потоков воздуха (например, положение заслонки);
- скорость вращения нагнетательного вентилятора;
- функционирование нагревательных элементов;
- для стерилизационных систем непрерывного действия: температура зон, смежных с зоной стерилизации, (или температура окружающей среды на входе и выходе из туннеля) и скорость движения ленты конвейера через туннельный стерилизатор.

Размещение контрольной измерительной точки процесса устанавливается во время валидации. Положение должно соответствовать участку, представляющему «наихудший случай» (наименьшая температура и/или наиболее медленно прогреваемая зона) в загрузке (или стерилизаторе). При последующем мониторинге циклов стерилизации для размещения датчика можно использовать более удобное положение, однако во время валидации следует определить разницу показаний (соотношение) между данным датчиком и датчиком, размещенным в зоне, относящейся к «наихудшему случаю». Время стерилизации (депирогенизации) должно быть таким, чтобы в участке, представляющем «наихудший случай», достигался необходимый уровень летального воздействия.

Необходимо установить и поддерживать систему, обеспечивающую контроль микробиологической нагрузки и чистоты материалов/продукции, подвергаемых процессу стерилизации/депирогенизации. Эффективность такой системы контроля должна быть подтверждена.

7.2 Выбор параметров цикла стерилизации сухим жаром и депирогенизации

Выбор режимов стерилизации с использованием сухого жара аналогичен подбору условий стерилизации паром. Возможными вариантами могут быть фармакопейные режимы, циклы с избыточной обработкой или валидированные циклы, разработанные с учетом реальной биоагрузки и достижения уровня гарантии стерильности 10^{-6} .

Фармакопейные режимы применимы только к стерилизации в сухожаровых шкафах, поскольку существует много переменных параметров при стерилизации в туннельных стерилизаторах (скорость ленты конвейера, остановки, предыдущие материалы и т.д.), которые невозможно учесть в одной общей и простой спецификации процесса.

Рекомендуемые параметры цикла стерилизации сухим жаром на стадии выдержки приводятся в Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) [4] и таблице 1 ([5]).

Примечание – Режим стерилизации, приведенный в Европейской, Британской фармакопеех и ГФ РБ, следующий: 160 °С в течение 2 ч. Часто используются другие комбинации параметров: 170 °С в течение 1 ч или 180 °С в течение 30 мин.

Таблица 1

Температура стерилизации, °С	Максимальная температура, °С	Минимальное время выдержки, мин
160	170	120
170	180	60
180	190	30

Для некоторых менее термоустойчивых материалов могут потребоваться более низкие температуры и соответственно более продолжительное время выдержки. Во время валидации процесса необходимо доказать, что выбранный режим обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности для микроорганизмов.

Примечание – При отсутствии точной информации о термической инактивации реальной биологической нагрузки эталонными микроорганизмами для разработки циклов с избыточной обработкой (достижения значений 12D) являются споры *B. subtilis var. niger*. Величина D_{170} для этих терморезистентных спор при воздействии сухого жара

должна быть не меньше 1,5 мин, $D_{160} \sim 5$ мин. Для других температур, отличных от 160 °С, рассчитывается величина F_N , сравнимая с концепцией F_0 для паровой стерилизации. При расчете величины F_N используется такая же формула, как и для величины F_0 , но величина z для сухожаровой стерилизации составляет 20 °С.

В ГФ РБ не приводятся фармакопейные режимы инактивации эндотоксинов. Стандартный подход заключается в том, что депирогенизация должна быть подтверждена доказательством того, что количество эндотоксинов снижается минимум на 3lg.

Примечание – В Американской фармакопее косвенно указывается режим обработки сухим жаром при температурах свыше 250 °С [6], использующийся одновременно для депирогенизации материалов. Европейская фармакопея для инактивации эндотоксинов рекомендует обработку при температурах, превышающих 220 °С. ГФ РБ для инактивации эндотоксинов рекомендует обработку при температурах, превышающих 250 °С.

В итоге, процессы депирогенизации должны разрабатываться и валидироваться на эмпирической основе.

7.3 Аттестация стерилизационной системы и валидация процессов стерилизации

Аттестация стерилизаторов и валидация процессов стерилизации с использованием сухого жара также рассматривается в ТКП 433.

Необходимо установить процедуры валидации. Должны быть выполнены аттестация монтажа (IQ), аттестация функционирования (OQ) и аттестация эксплуатации (PQ) стерилизационной системы.

Оборудование, используемое для измерения и/или регистрации параметров процесса, должно быть калибровано.

7.3.1 Аттестация монтажа (IQ)

Во время аттестации монтажа необходимо показать, что стерилизационная система установлена в соответствии с установленными требованиями к монтажу:

- соответствие системы спецификациям оборудования после установки;
- соответствие подключений к вспомогательным системам и источникам электроэнергии установленным требованиям.

Кроме того, должно подвергаться анализу:

- конструкция оборудования;
- распечатки, чертежи и руководства;
- программное обеспечение, если применимо;
- программы калибровки, профилактического обслуживания и очистки.

Успешное выполнение процедур проверки, включенных в план IQ, должно гарантировать, что стерилизационная система и присоединенное вспомогательное оборудование, источники энергоснабжения и технологические среды соответствуют техническим требованиям, стерилизационная система является безопасной и пригодной для использования. После завершения стадии IQ должны быть подготовлены чертежи и схемы системы в «построенном состоянии», поскольку действительно установленное оборудование может отличаться от монтажа, запланированного в проекте и установочных чертежах.

7.3.2 Аттестация функционирования (OQ)

Во время аттестации функционирования необходимо показать, что стерилизационная система, включая системы управления и регистрации, программное обеспечение, функционируют согласно спецификациям.

Аттестация функционирования выполняется в незагруженном состоянии стерилизационной системы или, в некоторых случаях, с использованием соответствующих тестовых материалов. При этом в камере стерилизатора должны находиться все стеллажи, или тележки, а также поддоны, предназначенные для удерживания продукции/материалов.

OQ должна включать:

- демонстрацию того, что задаваемые параметры процесса (например, температура, время, поток воздуха, давление) выдерживаются в установленных пределах;
- демонстрацию того, что предварительно программируемые циклы стерилизации выполняются в заданной последовательности и при установленной продолжительности стадий;
- демонстрацию того, что оборудование, такое, как системы аварийной сигнализации, регуляторы установленных значений параметров, приборы безопасности, системы контроля и блокировки дверей работает, как требуется;
- подтверждение того, что существует взаимосвязь между заданными контрольными значениями и измеряемыми параметрами процесса;
- анализ документации по операционным процедурам для стерилизационной системы.

Температурные датчики во время изучения распределения тепла в пустой стерилизационной системе должны размещаться по всему объему камеры. К участкам размещения датчиков относятся:

- ожидаемые горячие зоны (например, рядом с местами впуска горячего теплоносителя);
- ожидаемые холодные зоны (например, возле дверей или места, наиболее удаленные от впуска горячего теплоносителя);
- зоны рядом со стационарными температурными датчиками стерилизатора;

- верхняя часть, геометрический центр и дно предполагаемого объема загрузки – равномерно.

Примечание – Для небольших стерилизаторов с полезным объемом камеры до 0,28 м³ должно использоваться минимум три датчика или один датчик на 0,028 м³. Для стерилизаторов с объемом камеры более 0,28 м³ необходимо использовать минимум 10 температурных датчиков [3].

Для стерилизационных систем непрерывного действия (туннельного типа), необходимо контролировать температуру по всей ширине конвейера. Датчики следует прочно закреплять на ленте конвейера, обязательно по краям и в центре. При наличии нескольких температурных зон в туннеле, необходимо проверить одновременно каждую зону. Если температурные датчики чередуются (т.е. разные зоны не контролируются одновременно), следует выбрать положение для сравнения температуры в различных зонах. Если стерилизатор непрерывного действия не имеет разделенных зон, требуется контролировать температуру на входе, в середине и выходе камеры стерилизатора. Температурные датчики должны размещаться несколько выше максимальной высоты стерилизуемых продукции или материалов и по всей занимаемой ими ширине конвейера. Следует размещать дополнительные датчики возле контрольных стационарных датчиков стерилизатора. Температура должна контролироваться после достижения состояния равновесия на протяжении максимального времени выдержки. Необходимо вывести стерилизационную систему непрерывного действия в режим рабочей температуры до изучения распределения температуры.

Примечание – Как правило, должно использоваться минимум 10 температурных датчиков, в больших стерилизаторах туннельного типа – по пять датчиков на 2,8 м³ полезного объема камеры.

Если в стерилизаторе или туннеле требуется повышенное давление, должны быть проведены измерения в зонах, в которых ожидается утечка газового теплоносителя. В туннелях к этим зонам относятся участки входа и выхода.

Во время ОQ должны измеряться дополнительные параметры процесса:

- скорость потока теплоносителя и ее однородность;
- запись силы тока в электрическом нагревателе(ях);
- скорость движения конвейера, если применимо.

7.3.3 Аттестация эксплуатации (PQ) и валидация процесса

Аттестация эксплуатации должна выполняться в загруженном состоянии стерилизационной системы и может совмещаться с валидацией процесса стерилизации определенного вида продукции.

Примечание – Если стерилизационная система используется только для стерилизации/депирогенизации материалов, на стадии PQ необходимо проверить все конфигурации загрузки материалов. В данном случае аттестация эксплуатации стерилизационной системы будет являться конечной стадией и валидация процессов не требуется.

Аттестация эксплуатации/валидация процесса должна выполняться при введении в производство новых или измененных видов продукции, упаковки, схем загрузки, параметров процесса и оборудования, если не была доказана их эквивалентность ранее валидированной продукции, упаковки, схемам загрузки и оборудованию. Демонстрация эквивалентности должна быть в документированной форме.

Во время аттестации эксплуатации необходимо показать, что стерилизационная система постоянно обеспечивает физические условия, требуемые для стерилизации или депирогенизации продукции/материалов.

Стерилизационная загрузка, используемая во время PQ, должна представлять наиболее сложную с точки зрения достижения необходимых условий продукцию/материалы и иметь конфигурацию, которая будет использоваться во время текущего производства.

Продукция/материалы, используемые для PQ, должны быть упакованы тем же самым способом, что и при текущей обработке.

Аттестация эксплуатации для демонстрации воспроизводимости процесса должна состоять, по крайней мере, из трех успешных циклов стерилизации/депирогенизации, выполненных в пределах установленных допусков. Результаты, не соответствующие установленным критериям, должны подвергаться исследованию причин, должны быть выполнены корректирующие действия, прежде чем приступать к новой серии валидационных испытаний.

Валидация процесса должна состоять из трех последовательных успешных циклов (прогонов). Исключением могут быть случаи, если отклонение от установленных пределов вызвано влиянием факторов, не относящихся к эффективности валидируемого процесса (например, отключение электроэнергии, подачи технологических сред). В такой ситуации при документированном обосновании разрешается выполнить валидационный прогон повторно.

Аттестация эксплуатации включает аттестацию по физическим параметрам и, при необходимости, микробиологические испытания.

7.3.3.1 Аттестация эксплуатации по физическим параметрам

Во время аттестации эксплуатации по физическим параметрам необходимо показать, что процесс стерилизации или депирогенизации воспроизводимо выполняется в диапазоне условий, предполагаемых для текущего производства. Аттестация эксплуатации по физическим параметрам должна включать:

- демонстрацию взаимосвязи между заданными контрольными величинами и параметрами

процесса, измеряемыми в стерилизационной загрузке;

- демонстрацию однородности температуры внутри загрузки стерилизатора;
- идентификацию соотношения условий стерилизации в загрузке и в позициях, предназначенных для текущего мониторинга процесса;
- демонстрацию приемлемости различных конфигураций загрузки;
- демонстрацию пригодности имитатора продукции для заполнения загрузки камеры до максимального объема, если применимо;
- демонстрацию соответствия спецификациям продукции/материалов и их упаковки после стерилизации, депирогенизации, или повторной стерилизации, если применимо.

Если во время PQ используются химические индикаторы, они должны соответствовать требованиям, приведенным в [7].

Температурный профиль стерилизационной загрузки должен быть определен для каждого репрезентативной конфигурации загрузки. Количество и размещение температурных датчиков должно быть определено и должно быть достаточным для измерения диапазона температур по всей загрузке.

Примечание – Рекомендуется использовать такое же количество температурных датчиков, что и для снятия температурного профиля в пустой камере во время OQ. Во время PQ может проводиться одновременное изучение проникновения и распределения тепла в загруженной стерилизационной системе. В таком случае рекомендуется использовать двойное количество датчиков.

Воспроизводимость процесса стерилизации демонстрируется путем проведения минимум трех циклов при номинальных параметрах процесса, используя полную загрузку для каждого цикла. Следует провести, по крайней мере, один прогон с минимальной загрузкой для подтверждения постоянства параметров стерилизации в таких условиях. Если обрабатываются смешанные загрузки, необходимо выполнить достаточное количество прогонов для доказательства постоянства процесса.

7.3.3.2 Микробиологические испытания

Если процесс стерилизации сухим жаром разрабатывается на основе бионагрузки, в дополнение к измерениям физических параметров должны быть выполнены микробиологические испытания для подтверждения того, что процесс способен постоянно обеспечить надлежащую инактивацию микроорганизмов в диапазоне условий, предполагаемых для текущего производства. Микробиологические испытания должны включать:

- демонстрацию пригодности биоиндикаторов и соотношение устойчивости микроорганизмов биоиндикаторов и бионагрузки;
- идентификацию максимально допустимого уровня бионагрузки в продукции до стерилизации;
- установление соотношения физических параметров процесса с гибелью микроорганизмов;
- демонстрацию инактивации биоиндикаторов или наиболее устойчивых изолятов бионагрузки в условиях меньшей летальности процесса, чем предполагается использовать во время текущего производства;
- демонстрацию достижения требуемой летальности во всей загрузке.

Если во время PQ используются биологические индикаторы, они должны соответствовать требованиям, приведенным в [8].

Микробиологические испытания должны выполняться с использованием минимум трех частичных циклов. Следует использовать полную загрузку камеры стерилизатора или туннеля продукцией/материалами, исходя из «наихудшего случая». Валидационные циклы должны быть с меньшей летальностью, чем планируется использовать в производстве, что может достигаться путем уменьшения времени выдержки и/или температуры.

Биологические индикаторы или микробиологические пробы на основе изолятов загрузки необходимо размещать рядом с температурными датчиками, предназначенными для измерения профиля температуры загрузки.

Примечание – Для небольших стерилизаторов с полезным объемом камеры до 0,28 м³ должно использоваться минимум 10 биоиндикаторов или микробиологических проб. Для стерилизаторов с объемом камеры более 0,28 м³ необходимо использовать минимум 20 биоиндикаторов/микробиологических проб [3].

Для стерилизационных систем туннельного типа минимум 10 биоиндикаторов/микробиологических проб в каждом из трех валидационных прогонов должны пройти через туннель, находящийся в состоянии равновесия (в установившемся рабочем режиме). Рекомендуется проводить валидационные прогоны в различные дни, проверяя начало, середину и конец каждого производственного цикла работы туннельного стерилизатора.

7.3.4 Валидация процесса депирогенизации

Для валидации процессов депирогенизации вместо биоиндикаторов или изолятов бионагрузки используются стандартные пробы, содержащие известное количество эндотоксинов. Требования к количеству и размещению проб стандартных проб эндотоксинов аналогичны требованиям к биоиндикаторам (см. 7.3.3.2). Обычным критерием эффективности процесса является снижение количества эндотоксинов на 3lg, однако допускается валидировать процессы с меньшей степенью инактивации при условии, что выполняется программа мониторинга содержания эндотоксинов в продукции/материалах.

8 Эксплуатация, техническое обслуживание стерилизаторов и текущий контроль (мониторинг) процессов стерилизации с использованием сухого жара [5]

При стерилизации в сухожаровом стерилизаторе обычно используется рабочий цикл, включающий следующие стадии:

- стадия нагрева – воздух нагревается электрическими нагревателями и циркулирует внутри пространства камеры;
- период плато (выдержки) – начинается с момента, когда температура, регистрируемая датчиком, расположенным в наиболее медленно прогреваемом участке камеры, достигает значения, установленного для температуры стерилизации. В начальной стадии этого периода (время уравнивания) все части загрузки достигают температуры стерилизации. С момента окончательного достижения температуры стерилизации всеми предметами/материалами загрузки начинается отсчет времени выдержки.
- стадия охлаждения загрузка охлаждается циркулирующим холодным, при необходимости, фильтрованным воздухом внутри камеры или посредством охлаждающей рубашки.

8.1 Эксплуатация сухожаровых стерилизаторов

8.1.1 Совместимость с материалами

Сухой жар может использоваться для стерилизации разнообразных предметов и материалов, которые повреждаются под воздействием влажного жара: твердые вещества, термостабильные порошки, воска, мази и мазевые основы, предметы из нержавеющей стали, стекла, в том числе размещенные в герметичных контейнерах. Сухой жар также используется для обработки не содержащих воду дисперсных систем и органических веществ: масел, парафинов, масляных инъекционных растворов, силиконовых смазок, глицерина и т.п.

Не допускается применять сухой жар для стерилизации предметов и материалов, которые повреждаются горячим воздухом с температурой около 160 °С, таких как смеси глицерин/вода, резина, определенные пластмассовые предметы, жидкости на водной основе.

Так как общее время цикла занимает несколько часов, предметы/материалы должны выдерживать воздействие сухого жара не только во время выдержки, но и во время относительно продолжительных стадий нагрева и охлаждения.

8.1.2 Конфигурация загрузки

Условия загрузки должны разрабатываться с учетом двух основных требований:

- обеспечить свободную циркуляцию внутри камеры и вокруг каждого предмета загрузки;
- обеспечить передачу тепла от теплоносителя к каждому стерилизуемому предмету и внутрь него.

Время, необходимое для достижения температуры стерилизации каждым отдельным предметом/материалом загрузки, зависит от его размера, формы и теплопроводности, и может сильно варьировать. Порошки и масла, в частности, требуют более длительного времени прогрева. Следовательно, рекомендуется составлять схему загрузки, содержащую предметы схожего размера и свойств.

Если смешанной загрузки избежать не удастся, во время аттестации эксплуатации стерилизатора следует уделить основное внимание идентификации наиболее медленно прогреваемых предметов загрузки. Продолжительность периода плато должна обеспечивать выдержку этих предметов при температуре стерилизации в течение правильного времени.

8.1.3 Подготовка загрузки к стерилизации

Все стерилизуемые предметы должны быть очищены и высушены перед стерилизацией.

8.1.4 Эксплуатация сухожаровых стерилизаторов

Необходимо обеспечить хороший контакт предметов загрузки с поверхностью их контейнеров. При стерилизации крупных тяжелых предметов для улучшения теплопроводности можно использовать специальные рамы/лотковые опоры, установленные внутри контейнеров для стерилизации. Мелкие предметы заворачивают в фольгу или помещают в алюминиевые контейнеры, герметично закрывающиеся вставной (нажимной) или завинчивающейся крышкой или фольгой.

8.1.5 Упаковка

Упаковочные материалы для сухожаровой стерилизации должны:

- выдерживать высокие температуры;
- способствовать свободному проникновению тепла;

- обладать барьерными свойствами по отношению к микроорганизмам после стерилизации на протяжении срока годности материала/продукции;
- быть способными к адекватной герметизации;
- не выделять токсические ингредиенты и неустойчивые красители.

Упаковка не должна быть пористой, так как передача тепла обычно происходит путем теплопроводности. Однако внутри герметичной упаковки при нагреве может значительно повыситься давление, что может привести к разрыву упаковочного материала или изолирующей крышки. Допускается использовать вентилируемые упаковочные системы, позволяющие уравновесить внешнее и внутреннее давление, при условии, что воздух поступает в камеру стерилизации исключительно через удерживающий микроорганизмы фильтр. Особенно важно соблюдать это требование во время стадии охлаждения.

Для таких предметов, как лабораторная стеклянная посуда и пипетки, могут использоваться колпачки из фольги для закрывания открытых концов стерилизуемых предметов.

Для хрупких инструментов в качестве подложки может использоваться ячеистый пенополистирол.

Для упаковывания отдельных стерилизуемых предметов могут также использоваться мешки из крафт-бумаги или бумага, пластиковая обертка, предназначенные для выпечки в бытовых духовках и печах. Бумага может быть как гладкой, так и гофрированной, содержать целлюлозные и синтетические волокна.

8.1.6 Размещение предметов загрузки

Загрузка камеры стерилизатора материалами в случайном порядке является неприемлемой.

Предметы загрузки должны размещаться в камере таким образом, чтобы воздух мог свободно циркулировать вокруг них. Для этого требуется, по крайней мере, наличие расстояния в 10 мм между соседними предметами. Отдельные предметы нельзя складывать в стопку и позволять касаться друг друга.

Полки и поддоны должны быть или перфорированными, или изготовлены из проволочной сетки.

По причине важности циркуляции воздуха, даже незначительные изменения в способе загрузки могут оказать воздействие на распределение тепла и привести к неполной стерилизации/депирогенизации загрузки. Рекомендуется использовать специально изготовленные приспособления для обеспечения раздельного и постоянно воспроизводимого размещения на полках предметов.

8.2 Мониторинг и документирование цикла стерилизации

Необходимо установить документированные процедуры для текущего мониторинга процесса стерилизации.

Должны быть точно определены стерилизационная загрузка и ее конфигурация.

Стерилизационный процесс должен проводиться в пределах условий, определенных в технологических инструкциях.

В течение всего цикла стерилизации следует регистрировать параметры процесса (см. таблицу 2).

Необходимо подтвердить (в письменной форме) правильность загрузки стерилизационной системы.

Необходимо разработать меры по четкому различению обработанной и необработанной продукции/материалов.

Количество и местоположение химических и биоиндикаторов, если применяются, должны быть точно определены.

Как минимум, после каждого процесса стерилизации должны быть сделаны следующие записи:

- дата и время цикла;
- идентификация стерилизационной системы;
- идентификация процесса стерилизации;
- конфигурация загрузки и название продукции (если применимо);
- подпись оператора и ее расшифровка;
- температура продукции/материалов перед их поступлением в стерилизационную систему, если применимо;
- характеристики нагрева и охлаждения стерилизационной загрузки, если применимо;
- температура в точке(ах) текущего мониторинга (контрольной точке);
- время выдержки или скорость конвейера;
- накопленная величина F_n , если применимо;
- идентифицированные ошибки или сбои в работе, если они произошли.

В таблице 2 приводятся параметры процесса стерилизации, оцениваемые во время его разработки и валидации, а также критические переменные, которые должны подвергаться постоянному мониторингу во время текущего производства.

Таблица 2 – Параметры процесса, которые необходимо контролировать [3]

Параметры процесса	Во время аттестации/валидации	Во время текущего производства
Верификация логической схемы контроля	Да	Нет
Идентификация загрузки	Да	Да
Конфигурация загрузки	Да	Да
Температура загрузки перед поступлением в стерилизатор	Да	Да
Время нагрева камеры до температуры стерилизации	Да	Да, если используется величина F_H для контроля цикла
Время нагрева загрузки до температуры стерилизации	Да	Нет
Установка воздушного потока (если применимо)	Да	Да
Воздушный поток (если применимо)	Да	Да
Скорость вращения вентилятора (если применимо)	Да	Нет
Скорость конвейера (если применимо)	Да	Да
Температура выдержки	Да	Да
Время выдержки	Да	Да
Давление на стадии выдержки (если применимо)	Да	Да
Время охлаждения стерилизатора	Да	Да, если используется величина F_H для контроля цикла
Время охлаждения загрузки	Да	Нет
Накапливаемая величина F_H в камере стерилизатора (если применимо)	Да	Да
Накапливаемая величина F_H в загрузке стерилизатора (если применимо)	Да	Нет

* Если процесс не контролируется по температуре загрузки или альтернативными способами (т.е. временем уравнивания перед обработкой, стандартными условиями хранения и/или производства)

Рекомендуется оценивать целостность фильтров во время каждого цикла путем контроля перепада давления на воздушном фильтре.

Температура загрузки должна контролироваться датчиком, вставленным в предмет загрузки, который, как было установлено предварительно, является наиболее медленно прогреваемым. При использовании двух датчиков для контроля цикла (обычно для стерилизаторов с объемом камеры свыше 600 дм³) рекомендуется размещать второй датчик внутри наиболее быстро прогреваемого предмета. Термочувствительные концы датчиков должны касаться поверхности стерилизуемых материалов.

Записи по каждому циклу стерилизации должны включать следующее:

- температуру камеры, регистрируемую датчиком, размещенным в самом холодном участке камеры;
- температуру, регистрируемую датчиком(ами), размещенным(и) внутри предметов загрузки.

Загрузка может быть разрешена для использования при условии, что во время цикла параметры стерилизации по данным записи процесса находятся в пределах разрешенных допусков, установленных во время аттестации эксплуатации стерилизатора, и упаковка завернутых предметов (при их наличии) не нарушена [5].

Для стерилизационных систем непрерывного действия (туннельных) необходимо установить и контролировать скорость движения конвейера. К туннельным стерилизаторам, как правило, присоединяют моечное оборудование для предварительной очистки стерилизуемых контейнеров, поэтому изменения скорости движения конвейера являются неизбежными. Должно быть известно соотношение температуры между датчиком мониторинга, установленным в определенном, как правило, наиболее холодном участке зоны стерилизации и температурой внутри стерилизуемых материалов. Это соотношение устанавливается во время валидации. Использование датчиков, устанавливаемых внутри материалов, во время текущих процессов стерилизации/депирогенизации не является распространенной практикой по техническим причинам. Использование биологических индикаторов, а также контейнеров с пробами эндотоксинов не является необходимым во время рутинных циклов стерилизации [9].

Для мониторинга текущих производственных циклов рекомендуется использовать, по крайней мере, два температурных датчика. Эти датчики могут размещаться рядом друг с другом в выбранном местоположении. Если два датчика размещаются раздельно, должна быть установлена предельно допустимая разница измеряемой ими температуры.

Если требуется, должна контролироваться скорость движения ленты конвейера на поверхности конвейера или в месте, наиболее приближенном к поверхности. Такой мониторинг позволяет обнаружить

любые неполадки в работе лентопротяжного механизма. Допускается использовать альтернативные участки контроля (например, вал привода), если можно гарантировать, что такое измерение может быть репрезентативным по отношению к скорости движения ленты конвейера.

При контроле давления в стерилизаторе, участок контроля должен представлять «наихудший случай» с точки зрения наличия утечки. Например, если в стерилизаторе создается повышенное давление, и он не герметично изолирован от окружающей среды, датчик давления должен размещаться вблизи отверстий для впуска или выпуска газов.

Если параметры процесса выходят за пределы допустимых допусков, материалы/продукция не должны быть разрешены для использования. Следует провести оценку материалов/продукции согласно процедуре по работе с отклонениями. Решение о возможности использования материалов/продукции должно быть документировано.

Пригодность материалов, в том числе и упаковочных, или продукции для повторной стерилизации и влияние повторного воздействия сухого жара на функциональные характеристики предметов загрузки должно быть изучено во время валидации. Если серия продукции стерилизуется повторно, записи по процессу начальной стерилизации должны быть включены в протоколы производства серии.

Если были продемонстрированы эффективность и воспроизводимость цикла стерилизации в пределах установленных допусков параметров во время валидации, то документальное подтверждение соответствия этих параметров специфицированным пределам значений во время серийного производства может служить доказательством надежности цикла и служить основанием для разрешения использования материалов/продукции.

8.3 Профилактическое обслуживание стерилизационной системы

Профилактическое обслуживание следует планировать и выполнять в соответствии с документированной процедурой. Необходимо точно определить требования к каждому планируемому виду работ по обслуживанию и периодичности ее выполнения. Должны сохраняться записи по обслуживанию стерилизационной системы.

Оборудование, как правило, не должно использоваться для процессов стерилизации до тех пор, пока не будут удовлетворительно завершены и зарегистрированы все запланированные виды работ по его обслуживанию.

Примечание – В противном случае необходимо принимать решение об использовании стерилизационной системы, применяя методы, относящиеся к управлению рисками в производстве лекарственных средств.

График, процедуры обслуживания и записи следует регулярно подвергать анализу. Результаты такого анализа необходимо документировать.

Профилактическое обслуживание является критически важным элементом эксплуатации системы и должно выполняться в соответствии со стандартной операционной процедурой. Документированная процедура должна включать программу осмотра критических компонентов и частей оборудования и быть разработана на основе инструкций производителя оборудования и практического опыта работы. Необходимо вести журнал, в который должны заноситься в хронологическом порядке все записи о выполненных работах по профилактическому обслуживанию и текущему ремонту стерилизационной системы. Компоненты оборудования, для которых обычно требуется профилактическое обслуживание, включают (но не ограничиваются ими) следующее:

- дверные прокладки;
- нагревательные элементы;
- уплотнения валов;
- рециркуляционные вентиляторы;
- контрольно-измерительное оборудование;
- воздушные фильтры;
- ленты конвейера;
- электромоторы;
- оборудование, относящееся к системам аварийной сигнализации;
- изоляционный материал.

Анализ записей по обслуживанию должен включать идентификацию следующего:

- тенденций отказов компонентов;
- необходимы ли изменения в программе обслуживания;
- произошли ли изменения в любой из процедур обслуживания;
- требуется ли дополнительное обучение персонала, выполняющего обслуживание;
- эффективность предпринятых действий.

Приложение А (справочное)

Сухожаровые шкафы и туннельные стерилизаторы

Стерилизационные шкафы не являются сложным оборудованием. На рисунке А.1 приводится схематическое изображение сухожарового шкафа. Фильтруемый через HEPA-фильтры воздух нагревается, проходя через электрические нагревательные элементы. Тепло передается от воздуха к стерилизуемым предметам путем принудительной конвекции. Стерилизация в сухожаровых шкафах состоит, как правило, из четырех стадий: высушивание, нагрев, выдержка, охлаждение.

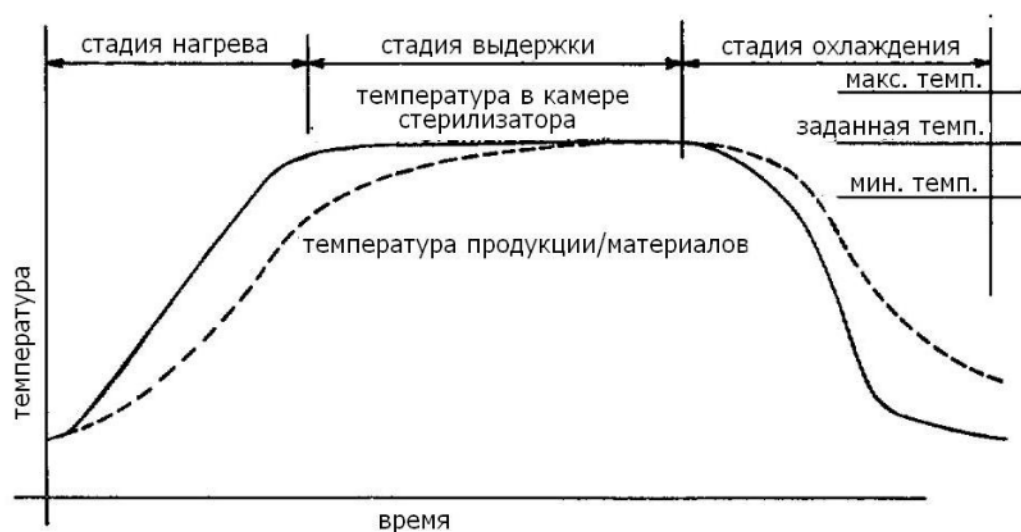
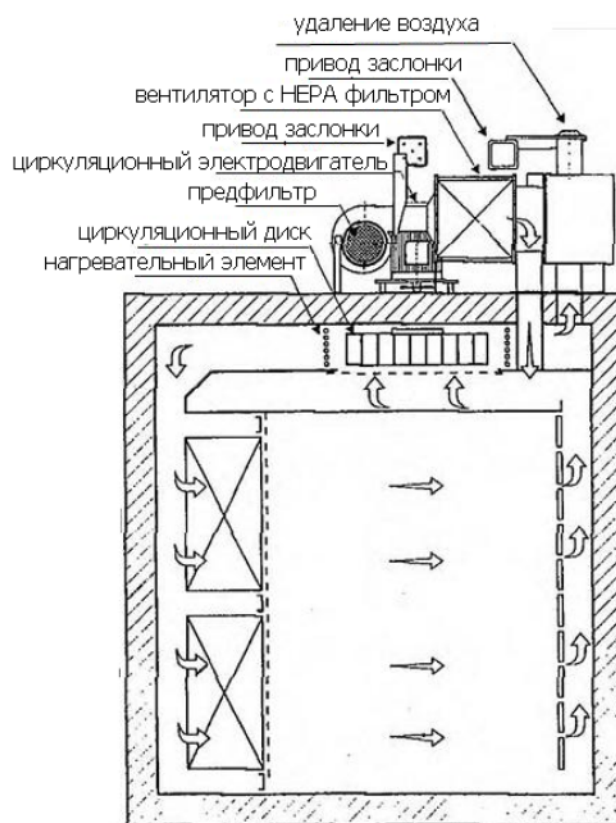


Рисунок А.1 – Схематическое изображение сухожарового шкафа и типичная диаграмма стерилизации [10], [11]

На стадии высушивания влага удаляется из загрузки в атмосферу, пока температура воздуха в шкафу не достигнет приблизительно 80 °С. При достижении заданной температуры сушки, клапан перекрывает выход воздуха и происходит дальнейший нагрев воздуха в камере до температуры стерилизации. На всем протяжении цикла в камере поддерживается положительное давление воздуха. Отсчет времени выдержки начинается после достижения заданной температуры стерилизации, регистрируемой датчиком, расположенным в верхней части камеры. В конце периода выдержки нагревательные элементы отключаются и начинается стадия охлаждения. В некоторых типах стерилизаторов может применяться ускоренное охлаждение путем принудительного пропускания холодного отфильтрованного воздуха через загрузку. Каждая из стадий сухожаровой стерилизации в шкафах имеет свои трудности, связанные в основном с низкой скоростью теплопередачи от воздуха к стерилизуемым предметам и обратно. Неизбежно это делает нагрев и охлаждение достаточно медленным процессом, и приводит к увеличению продолжительности цикла с номинальной 2-часовой выдержки до 3-4 часов. Второй проблемой является достижение равномерного распределения тепла в камере шкафа. Горячий воздух имеет тенденцию к расслаиванию (стратификации) и плохую способность проникать внутрь холодной массы стерилизуемой загрузки. Чтобы компенсировать эти трудности, часто устанавливают рабочую температуру процесса сухожаровой стерилизации несколько выше номинальной. При этом должна учитываться возможность теплового повреждения, и даже обугливания стерилизуемых материалов.

Сухожаровая стерилизация в туннельных стерилизаторах является непрерывным процессом в отличие от процессов с периодической загрузкой, проводимых в сухожаровых шкафах. Стерилизация и депирогенизация в туннельных стерилизаторах служит примером аддитивной природы термических процессов, в течение большей части времени прохождения через туннель, температура материалов повышается и затем снижается, т.е. они не выдерживаются при постоянной температуре. При этом температура стерилизационной зоны туннеля поддерживается постоянной. Не теряется тепловая энергия на повторное нагревание между циклами, как это происходит в сухожаровых шкафах.

На рисунке А.2 приводится ориентировочное сравнение по размерам двух главных типов туннельных стерилизаторов для промышленного использования: туннелей радиационного типа и туннелей с однонаправленным потоком воздуха.

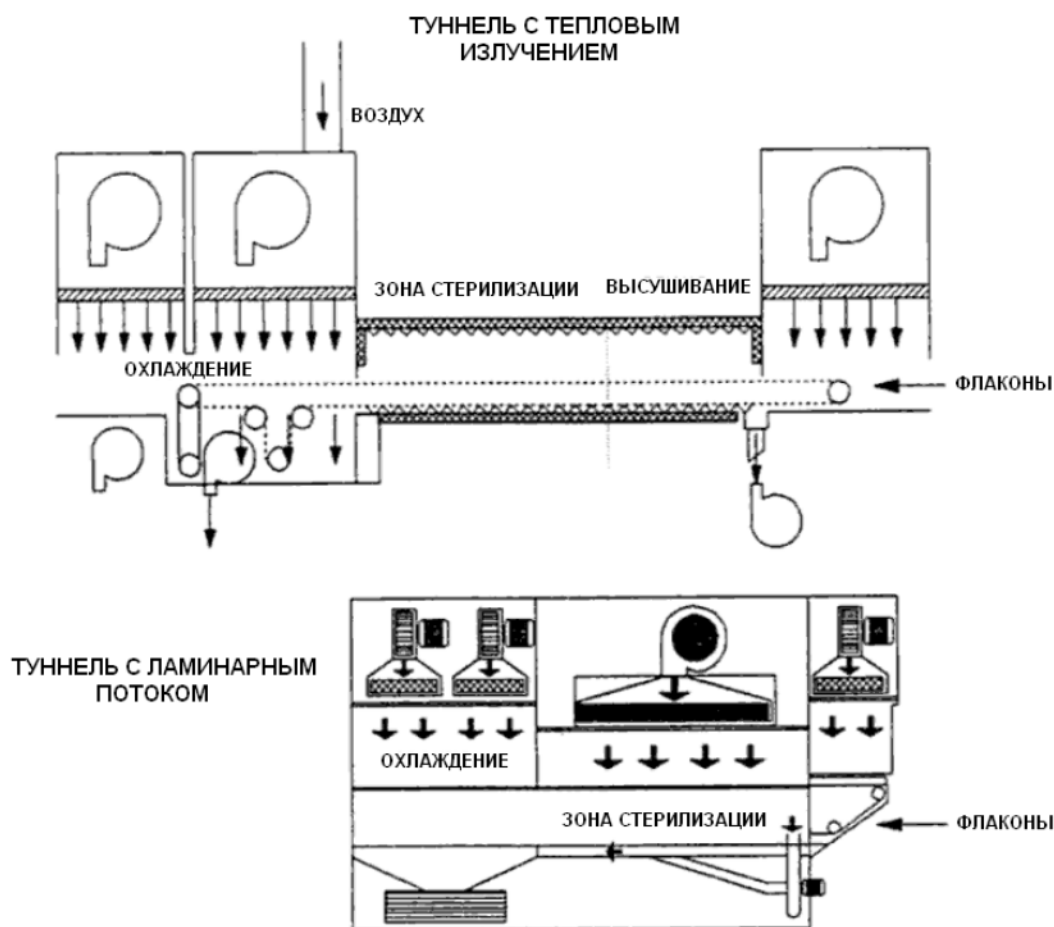


Рисунок А.2 – Основные типы туннельных стерилизаторов [11]

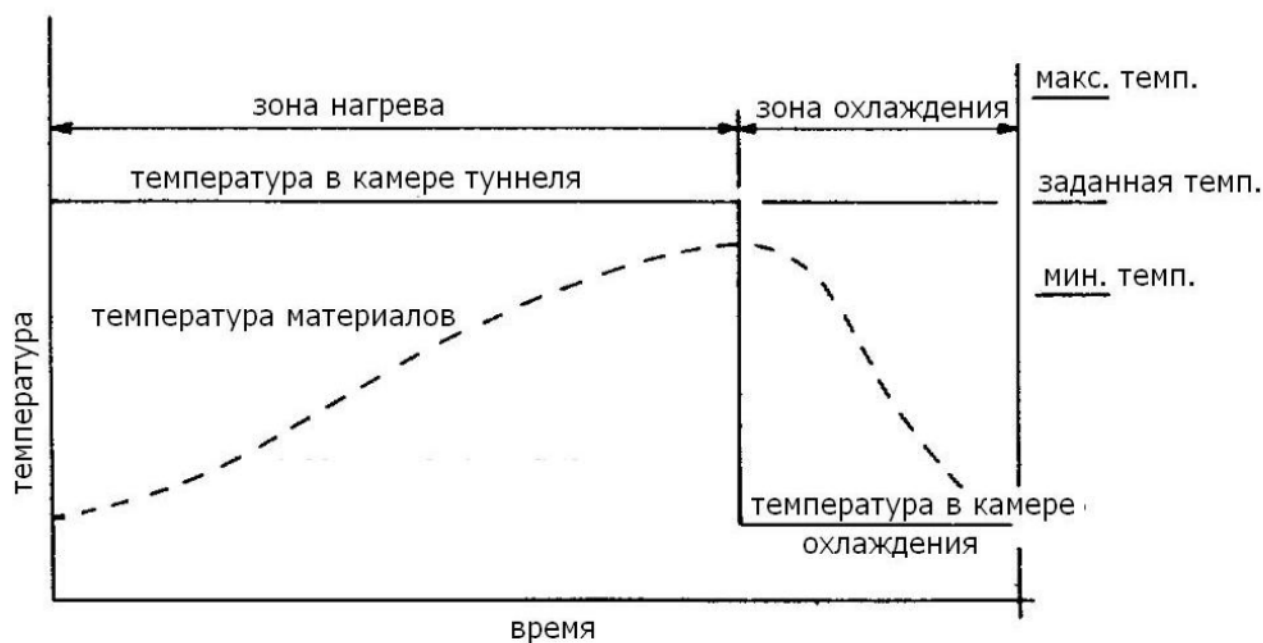


Рисунок А.3 – Диаграмма стерилизации в туннельных стерилизаторах [11]

Туннельные стерилизаторы с излучением тепла широко использовались и хорошо зарекомендовали себя в фармацевтическом производстве. Инфракрасные излучатели, размещенные в верхней стенке туннеля, нагревают поверхность стерилизуемых предметов, проходящих через туннель, и внутренние поверхности самого туннеля. Тепло затем рассеивается по контейнерам путем радиации, теплопроводности и под действием турбулентных воздушных потоков. Туннели такого типа довольно крупные, с низкой скоростью движения транспортера. Нагрев стерилизуемых контейнеров может быть неравномерным, они могут загрязняться механическими частицами. Значительное количество частиц может образовываться из-за повреждения нагревательных элементов и движущейся транспортной сетки, трущихся механизмов и самих контейнеров. В целом, частицы затруднительно удалить из стерилизационной зоны туннеля такого типа, несмотря на наличие НЕРА-фильтров на входе и выходе из туннеля.

В туннелях с однонаправленным потоком воздуха воздух нагревается путем прохождения через нагревательные элементы, прежде чем пройти фильтрацию через температуроустойчивые НЕРА-фильтры, так что, по крайней мере, один источник выделения частиц исключается. Вытесняющее действие ламинарного потока способствует удалению других частиц, генерируемых внутри туннеля. Перенос тепла также происходит гораздо быстрее, что вносит вклад в снижение риска контаминации частицами стерилизуемых предметов за счет более короткой продолжительности прохождения туннеля (на 50 % меньше чем в туннелях радиационного типа).

Приложение Б (справочное)

Разработка процесса [3]

Б.1 Разработка процесса – биологические методы

Применяются три биологических метода для определения летальности процесса. Подход на основе избыточной обработки (overkill approach) имеет наибольший запас безопасности и является наиболее простым методом.

Б.1.1 Метод избыточной обработки

При подходе на основе избыточной обработки используются устойчивые к действию сухого жара биоиндикаторы для демонстрации достижения специфического фактора редукции, выраженного в lg от концентрации спор (как правило, не менее 12lg). Методы избыточной обработки традиционно применялись для разработки промышленных циклов стерилизации. Данный подход основан на предположении, что процесс стерилизации будет инактивировать большое количество терморезистентных спор (например, от 10^5 до 10^6), которые не обязательно соответствуют предстерилизационной бионагрузке. Метод называется «overkill», потому что параметры цикла позволяют уничтожить микробиологическую нагрузку с дополнительным запасом прочности и являются гораздо более жесткими, чем условия, необходимые для инактивации бионагрузки.

Величина D микроорганизмов в составе биоиндикаторов и микроорганизмов бионагрузки может изменяться в зависимости от условий окружающей среды и различных местоположений (внутри продукции или на специальных носителях). Поэтому начальное количество или концентрация микроорганизмов выбирается на основе устойчивости спор в условиях их использования.

Применяя метод избыточной обработки, необходимо учитывать деградацию материалов/продукции в упаковке или контейнере, возможную при воздействии высокой температуры. Избыточное воздействие сухого жара, как правило, ускоряет процессы химического разложения, физического разрушения, усиливает выделение частиц и приводит к сокращению срока годности продукции.

Производитель должен иметь данные по обычной предстерилизационной бионагрузке продукции. Эти данные не должны быть такими же детальными и могут собираться реже по сравнению с методами, применяемыми при разработке цикла исключительно на основе бионагрузки.

Б.1.2 Комбинированный метод (с использованием биоиндикаторов и данных по бионагрузке)

Комбинированный метод основан на использовании устойчивых биоиндикаторов или искусственно загрязненных спорами предметов в количестве равном или превышающем естественную бионагрузку. Комбинированный метод применяется, если имеются в наличии достаточные данные по бионагрузке, обосновывающие использование биоиндикаторов в меньшем количестве (менее 10^5) или с более низкой устойчивостью.

При комбинированном подходе допускается не полное уничтожение, а снижение начальной концентрации микроорганизмов в биоиндикаторах до установленного логарифмического уровня. Относительная устойчивость и количество микроорганизмов, используемых для оценки летальности процесса, должно сравниваться со средним числом и показателем термоустойчивости бионагрузки, обычно обнаруживаемой в продукции. Сравнение должно продемонстрировать, что инактивация до определенного уровня биоиндикаторных микробиологических проб обеспечивает достижение требуемой вероятности выживания микроорганизмов бионагрузки.

Б.1.3 Абсолютный метод бионагрузки

Репрезентативные образцы продукции, являющиеся индикативными по наибольшему количеству микроорганизмов бионагрузки, обладающих наибольшей устойчивостью к воздействию тепла, подвергаются постепенно увеличивающейся продолжительности выдержки при заданной температуре. После выдержки выполняется испытание на стерильность подвергшихся обработке образцов.

Метод абсолютной бионагрузки должен включать скрининг продукции на наличие терморезистентных микроорганизмов. Наиболее устойчивые изоляты следует размножить и инокулировать в образцы стерильной продукции, которые будут использоваться в качестве микробиологических проб для прямой демонстрации требуемой вероятности выживания микроорганизмов бионагрузки. Обычное количество микроорганизмов, используемых при данном методе, составляет среднее значение микроорганизмов в бионагрузке плюс три стандартных отклонения.

Примечание – Бионагрузка продукции обычно состоит из смеси микроорганизмов, которые характеризуются различной величиной D. Процесс «наращивания» наиболее термостойчивых изолятов бионагрузки может изменить характеристики термостойчивости микроорганизмов.

Разработка и применение циклов стерилизации по абсолютному методу бионагрузки требует частого скрининга бионагрузки для определения количества и видового состава микроорганизмов, содержащихся в продукции. Частота скрининга зависит от качества и вариабельности полученных ранее данных, видов

стерилизуемой продукции, производственного процесса и способа стерилизации. Во время текущего серийного производства продукции необходимо отбирать репрезентативные образцы из каждого оборудования. Должна быть разработана программа мониторинга бионагрузки для контроля любых изменений в составе продукции, окружающей среде и производственных процессах, которые могут значительно повлиять на бионагрузку.

Б.2 Разработка процесса – физические методы

Были разработаны математические и графические методы для расчета летальности процесса, исходя из данных по температуре продукции. Расчет величины F по физическим параметрам процесса приводится в ряде публикаций [11], [12]. Для расчета величины F необходимы значение референсной температуры и величина z .

Чем больше величина D , тем более устойчив микроорганизм к термической деструкции. Величина D определяется по графику логарифма числа выживших микроорганизмов против времени стерилизационной выдержки. Время, соответствующее снижению количества на $1 \log$ при данной температуре, можно непосредственно измерить.

Использование величины F_H для выражения летальности цикла стерилизации предполагает использование стандартной температуры. Стандартной температурой для сухого жара в европейской практике обычно является 160°C с величиной z равной 20°C . Необходимо отметить, что может использоваться любое значение температуры из всего разнообразия применяемых на практике температурных режимов стерилизации.

Примечание – В американской практике принято использовать значение температуры 170°C .

Данные по температуре материалов/продукции, накапливаемые на протяжении всего цикла стерилизации (нагрев, выдержка, охлаждение), конвертируются в летальность, эквивалентную 160°C , затем математически или графически интегрируются для получения величины F , выраженной как эквивалентное время стерилизации при 160°C .

Примечание – Например, каждая минута выдержки при 140°C является эквивалентом летального воздействия на микроорганизмы $0,1$ мин при 160°C если $z = 20^\circ\text{C}$.

Некоторые программы могут рассчитывать величину F непрерывно во время стерилизационного цикла, используя входные сигналы от одного или нескольких температурных датчиков, размещенных в загрузке.

Необходимо выполнить предварительные исследования по выбору контрольных точек температуры, используемой для расчета величины F , которые являются наиболее проблемными с точки зрения достижения заданных условий стерилизации. Эти исследования должны включать изучение распределения тепла в загруженной стерилизационной системе для обнаружения наиболее медленно прогреваемых зон, а также определения воспроизводимости их положения в камере при данной схеме/конфигурации загрузки. Во время изучения проникновения тепла необходимо показать, что температурный датчик находится в зоне материалов/продукции с наименьшей температурой или необходимо технически обосновать и документировать выбранное расположение температурного датчика. Если размер упаковки или контейнера с продукцией является небольшим, необходимо учитывать возможное влияние теплопроводности через вставленный температурный зонд. Следует вводить датчик на должную глубину для сведения к минимуму ошибок, связанных с stem -проводимостью. Рекомендуется использовать миниатюрные датчики для минимизации этого теплового эффекта.

Для точной оценки величины $F_{\text{физ}}$ процесса требуется надлежащая калибровка измерительной системы. Перед расчетом летальности цикла необходимо применять коэффициенты коррекции. Обоснованность величины $F_{\text{физ}}$ основывается на предположении, что устойчивые виды бионагрузки материалов/продукции имеют величину z , равную приблизительно 20°C . Необходимо определить соотношение между $F_{\text{физ}}$ и $F_{\text{био}}$ для организмов в продукции и среде стерилизации (величины D и z). Гибель микроорганизмов от сухого жара, как было показано эмпирически, подчиняется кинетике первого порядка для популяции, состоящей из единственного вида организма.

Летальность процесса должна определяться как с помощью физических, так и биологических данных. Только таким образом можно достоверно спрогнозировать эффективность стерилизационного цикла.

Библиография

- [1] Pflug I.J. and Holcomb R.G. Principles of thermal destructions of microorganisms, pp. 85-128 in Disinfection, Sterilization and Preservation, Block, S.S., 4th ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1991
Пфлюг И.Дж. и Хольком Р.Г. Основы термического уничтожения микроорганизмов, с. 85-128 в кн. Дезинфекция, стерилизация и консервация, под ред. Блок, С.С., Изд. 4., Леа и Фебингер, Филадельфия, штат Пенсильвания, 1991
- [2] 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, 1994
- [3] ISO 20857:2010 Sterilization of health care products – Dry heat – Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
ISO 20857:2010 Стерилизация медицинской продукции – Сухой жар – Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
- [4] Государственная Фармакопея РБ, т.1, 5.1 Общие тексты по стерилизации
- [5] 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
- [6] USP30-NF25 <1211> Sterilization and sterility assurance of compendial articles
Фармакопея США USP30-NF25 <1211> Стерилизация и обеспечение стерильности лекарственных средств, включенных в фармакопею
- [7] ISO 11140-1:2005 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 1: General requirements
ИСО 11140-1:2005 Стерилизация медицинских изделий – Химические индикаторы – Часть 1: Общие требования
- [8] ISO 11138-4:2006 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes
ИСО 11138-1:2006 Стерилизация медицинских изделий – Биологические индикаторы – Часть 4: Биологические индикаторы для процессов стерилизации сухим жаром
- [9] N.A. Halls – Dry Heat Sterilization and Depyrogenation – in «Achieving of Sterility in Medical and Pharmaceutical Products», 1994, Marcel Dekker Inc, New York
Н.А. Холз – Стерилизация и депирогенизация сухим жаром – в книге «Достижение стерильности медицинских изделий и фармацевтической продукции», 1994, Marcel Dekker Inc, Нью-Йорк
- [10] L.B. Case, G.D. Hefernan – 15. Dry Heat Sterilization and Depyrogenation Validation and Monitoring – in «Validation of pharmaceutical processes», Third Edition, edited by James Agalloco and Frederick J. Carleton, Informa Healthcare, 2008
Л.Б. Кейз, Г.Д. Хефернан – 15. Валидация и мониторинг стерилизации сухим жаром и депирогенизации – в сб. «Валидация фармацевтических процессов», под ред. Дж. Агалоко и Ф. Карлтона, изд.3, Информа Здравоохранение, 2008
- [11] PDA Technical Report 3, (TR 3) Validation of Dry Heat Processes Used for Sterilization and Depyrogenation, 1981
Технический отчет PDA № 3, Валидация процессов стерилизации и депирогенизации с использованием сухого жара, 1981
- [12] Pflug I.J., Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, 12th ed., PDA, Bethesda, MD, 2007
Пфлюг И.Дж. Микробиология и разработка процессов стерилизации, изд. 12, PDA, Бетезда, штат Мэриленд, 2007