

## МЕТОДЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТЕРИЛЬНОСТИ ПРОДУКТОВ

Стерильность – отсутствие жизнеспособных микроорганизмов, определяемое уровнем обеспечения стерильности, равным или меньшим чем  $10^{-6}$ . Стерильность является критическим показателем качества для широкого спектра лекарственных средств, например:

- лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными по причине способа их введения, таких как лекарственные препараты для парентерального и офтальмологического применения, а также некоторые лекарственные препараты для ингаляционного применения, лекарственные препараты для орошения и лекарственные препараты для внутриматочного введения;

- лекарственных препаратов, наносимых на сильно поврежденную кожу (раневую поверхность), таких как лекарственные препараты для наружного применения в виде мягких лекарственных форм.

- субстанции для фармацевтического применения, предназначенные для производства стерильных лекарственных препаратов без использования последующей стерилизации (в асептических условиях).

Стерильные продукты получают в соответствующих условиях и упаковывают в подходящую упаковку. Рекомендуются, чтобы выбор упаковки позволял применять оптимальный процесс стерилизации продукта. Упаковка и система укупорки должны обеспечивать сохранение стерильности продукта в течение всего срока годности (хранения).

Условия процесса стерилизации выбирают таким образом, чтобы достигалась максимальная степень стерильности, совместимая с лекарственным средством, и, если применимо, выбирают процесс, в котором продукт стерилизуется в его конечной упаковке (финишная стерилизация). При использовании полностью валидированного метода финишной стерилизации насыщенным паром, сухим жаром или ионизирующим излучением, при наличии разрешения уполномоченного органа, может осуществляться выпуск продукции по параметрам (то есть выпуск партии стерильного продукта на основе данных процесса, без передачи образца на испытание на стерильность). Если финишная стерилизация невозможна, производство осуществляют в асептических условиях или применяют стерилизующую фильтрацию. Для дополнительной гарантии обеспечения стерильности, если применимо, проводят подходящую дополнительную обработку (например, нагревание) продукта в его конечной упаковке.

Так как достижение стерильности каждой единицы из группы объектов, подвергнутых процессу стерилизации, не может быть ни

гарантировано, ни подтверждено, важно изучить влияние выбранной процедуры стерилизации на продукт (включая конечную упаковку), чтобы быть уверенным в эффективности процесса и сохранности продукта, а также валидировать процедуру перед ее применением на практике. Недостаточное соблюдение валидированного процесса приводит к риску получения нестерильного и (или) некачественного продукта.

Настоящая общая фармакопейная статья содержит указания по валидации, условиям и контролю процессов стерилизации. Описанные методы применяют главным образом для инактивации или удаления бактерий и грибов (дрожжей и плесневых). Для биологических продуктов животного или человеческого происхождения или в тех случаях, когда такой материал использовался в процессе производства, в ходе валидации необходимо подтвердить, что процесс пригоден для удаления или инактивации любого соответствующего вирусного заражения. Дополнительные указания приведены в общей фармакопейной статье *2.3.1.3. Вирусная безопасность*.

Эффективность процесса стерилизации зависит от используемого метода, условий обработки (например, времени, температуры, влажности), уровня и типа контаминации микроорганизмами до стерилизации и состава продукта. Инактивация микроорганизмов физическими или химическими средствами происходит согласно экспоненциальному закону и, следовательно, всегда существует ненулевая вероятность того, что микроорганизм может выдержать процесс стерилизации.

#### **Уровень обеспечения стерильности**

Для методов, описанных ниже, в случае необходимости, указывают уровень обеспечения стерильности, выражающий для конкретного процесса стерилизации вероятность выживания микроорганизмов в продукте после воздействия процесса. Например, уровень обеспечения стерильности  $10^{-6}$  означает вероятность наличия не более одной единицы нестерильного продукта из  $1 \cdot 10^6$  простерилизованных единиц продукта. Уровень обеспечения стерильности для конкретного продукта устанавливают с помощью соответствующей валидации процесса стерилизации. Контаминация микроорганизмами характеризуется количеством, типом и устойчивостью любых присутствующих микроорганизмов, поэтому микробиологический мониторинг и установление соответствующих пределов необходимы для всех компонентов, входящих в состав стерильного лекарственного препарата. Меры, предназначенные для уменьшения контаминации микроорганизмами, такие как фильтрация перед стерилизацией, будут в значительной степени способствовать обеспечению стерильности.

Компоненты, составляющие продукт могут влиять на поведение микроорганизмов, присутствующих в продукте, что, в свою очередь, может влиять на эффективность процесса стерилизации, например, активность воды ( $A_w$ ), рН и присутствие веществ с антимикробной активностью могут повлиять на устойчивость любых присутствующих микроорганизмов. Активность воды или компоненты, входящие в состав продукта (включая присутствие отдельных компонентов питательных сред), могут оказать влияние на количество микроорганизмов и, таким образом, на эффективность процесса мембранной фильтрации.

## МЕТОДЫ И УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стерилизация может быть осуществлена одним из методов, описанных ниже. Модификации или комбинации этих методов могут быть использованы при условии, что выбранный процесс стерилизации валидирован и обеспечивает как ее эффективность, так и сохранность продукта, включая целостность упаковки. Мониторинг критических параметров процесса проводят для всех методов стерилизации для подтверждения, что любые ранее установленные требования или условия соблюдаются на протяжении всего процесса стерилизации всей партии (серии) продукта. Это применимо во всех случаях, включая стандартные условия стерилизации. Руководство по валидации процесса стерилизации паром с использованием  $F_0$  концепции описано в общей фармакопейной статье **Применение  $F$  концепций при термической стерилизации**. Для разработки и валидации процессов стерилизации, а также для мониторинга процессов газовой стерилизации используют биологические индикаторы стерилизации. Указания по использованию биологических индикаторов приведены в общей фармакопейной статье **Биологические индикаторы стерилизации**.

После окончания цикла стерилизации должны быть приняты меры, предотвращающие контаминацию микроорганизмами простерилизованных продуктов.

## СТЕРИЛИЗАЦИЯ НАСЫЩЕННЫМ ПАРОМ (АВТОКЛАВИРОВАНИЕ)

### Принцип

Стерилизация насыщенным водяным паром достигается путем теплообмена при конденсации воды из фазы насыщенного пара на поверхности стерилизуемых объектов. Если объекты (открытые или завернутые в материал, пропускающий воздух и пар) стерилизуются в прямом контакте с паром, увлажняющий эффект конденсата усиливает стерилизующий эффект. Для прямого воздействия пара важно, чтобы объекты были полностью пропитаны насыщенным паром, т.е. не

содержащим воздух и другие неконденсирующиеся газы. В случае стерилизации в закрытой упаковке, камера стерилизатора служит в качестве паровой рубашки. Конденсация на поверхности упаковки служит высокоэффективным механизмом для передачи энергии, но не оказывает дополнительного стерилизующего воздействия. При стерилизации в закрытой упаковке стерилизующий эффект определяется условиями, достигнутыми в закрытой упаковке, где стерильными должны быть как продукт, так и свободное пространство в упаковке.

### **Оборудование**

Стерилизация паром выполняется в автоклавах, то есть в сосудах под давлением, предназначенных для непрерывной подачи или генерирования пара и удаления конденсата из камеры для поддержания давления и температуры в пределах контролируемых уровней.

Для оборудования, используемого в циклах стерилизации с прямым воздействием пара, должна быть обеспечена подача насыщенного пара, свободного от неконденсируемых газов. В автоклавах, предназначенных для стерилизации объектов в закрытых емкостях, для достижения теплопередачи могут использоваться паровоздушные смеси или распыление перегретой воды. Для достижения однородных условий внутри камеры и загрузки применяют подходящие, прошедшие квалификацию автоклавы. Принципы работы должны соответствовать объектам, подлежащим стерилизации и конфигурации загрузки. Пригодность оборудования для объектов, подлежащих стерилизации, и его производительность в выбранном цикле должны быть подтверждены при проведении квалификации эксплуатации автоклава. Регистрируют температурные профили в наиболее медленно нагреваемых точках.

Для обеспечения эффективного управления процессом стерилизации автоклавы должны быть оснащены датчиками температуры и давления надлежащей чувствительности, расположенными в соответствующих положениях. Для подтверждения соблюдения условий стерилизации профили температуры и давления в камере записывают для каждого цикла, при этом должен быть, по крайней мере, один независимый температурный датчик, контролирующий температуру загрузки в наиболее медленно нагреваемой точке или в закрытой упаковке, находящейся в наиболее медленно нагреваемой точке.

Охлаждающая вода, подаваемая в камеру в конце процесса стерилизации закрытых емкостей, должна быть надлежащего качества, чтобы не оказывать отрицательного влияния на стерильность объектов стерилизации.

### **Цикл стерилизации**

Циклы стерилизации выбирают таким образом, чтобы они были совместимы с объектами, подлежащими стерилизации, и с

конфигурацией загрузки. В тех случаях, когда воздух вытесняется из камеры под действием силы тяжести, объекты, подлежащие автоклавированию, не должны препятствовать удалению воздуха и должны размещаться внутри автоклава таким образом, чтобы предотвратить образование недоступных воздушных карманов. В случае удаления воздуха с помощью циклов вакуумирования, сопровождаемыми импульсами пара, необходимо убедиться в том, что данный процесс не воздействует на объекты стерилизации. Стерилизация насыщенным паром может быть не приемлема для чувствительных к давлению продуктов в закрытых упаковках. Чтобы сбалансировать давление внутри камеры и в закрытой упаковке, в камеру могут подаваться паровоздушные смеси. Проникновение пара обеспечивается путем выбора подходящих циклов для удаления воздуха из пористых или полых тел. При разработке цикла стерилизации проникновение пара верифицируют, например, с использованием физических или химических показателей, а биологическую эффективность цикла – с использованием биологических индикаторов (*Биологические индикаторы стерилизации*). Должны быть определены соответствующие схемы загрузки.

### **Эффективность цикла**

Стандартные условия для стерилизации паром составляют 15 мин при температуре насыщенного пара (120 – 122) °С, определенной в самом холодном месте камеры, и давлении 120 кПа. В зависимости от продукта или объема загрузки, на основании разработки и валидации, могут применяться иные комбинации времени и температуры. Минимальная температура, приемлемая для паровой стерилизации, составляет 110 °С. Минимальное значение  $F_0$ , рассчитанное в наиболее медленно нагревающейся точке загрузки, составляет не менее 8 мин. Расчет эффективности стерилизации согласно  $F_0$  концепции проводят в соответствии с общей фармакопейной статьей *Применение F-концепций при термической стерилизации*. Расчет эффективности для физического параметра ( $F_{phys}$ ) коррелирует с биологической эффективностью ( $F_{bio}$ ).  $F_{bio}$  выражает летальность микроорганизмов в минутах при условии использования процесса с разрушением биологического индикатора.  $F_{bio}$  рассчитывают по уравнению:

$$F_{bio} = D_{121} (\lg N_0 - \lg N),$$

где:  $D_{121}$  – значение величины  $D$  для биологического индикатора при температуре 121 °С, продолжительность, обеспечивающая снижение числа жизнеспособных микроорганизмов до 10 % от их исходного числа (до экспозиции), в минутах;

$N_0$  – количество живых микроорганизмов в биологическом индикаторе до экспозиции;

$N$  – количество живых микроорганизмов в биологическом индикаторе после экспозиции.

При валидации цикла стерилизации определяют позиции загрузки, наиболее трудные для стерилизации, и проверяют биологическую эффективность путем размещения биологических индикаторов в этих позициях. Оценивают защищенность спор от стерилизующего эффекта и принимают соответствующие меры. Значение  $F_{bio}$ , определенное для наиболее трудной для стерилизации позиции, используют при определении параметров выбранного цикла, необходимых для надежного достижения уровня обеспечения стерильности не более  $10^{-6}$ .

### **Рутинный контроль**

Цикл автоклавирования контролируют физическим определением профилей давления в камере и температуры по крайней мере в самом холодном месте камеры. Для каждого цикла стерилизации регистрируют давление, время и температуру и, если возможно, рассчитывают и записывают  $F_0$ .

## **СУХОЖАРОВАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ**

### **Принцип**

Стерилизация сухим жаром – метод термической стерилизации, основанный на передаче тепла стерилизуемым объектам. Тепло может передаваться посредством конвекции, излучения или прямой передачи.

### **Оборудование**

Сухожаровую стерилизацию проводят в шкафу с принудительной циркуляцией воздуха или с использованием другого оборудования, предназначенного для данной цели, например, туннеля.

### **Цикл стерилизации**

Стерилизатор загружают таким образом, чтобы заданная или требуемая температура достигалась для всей загрузки. Информацию о температуре внутри стерилизатора во время цикла стерилизации получают с помощью чувствительных к температуре элементов, которые подходящим образом размещены внутри или на соответствующих объектах, расположенных в предварительно определенной самой холодной части загруженного стерилизатора. На протяжении каждого цикла подходящим образом регистрируют время и температуру.

### **Эффективность цикла**

Стандартные условия для этого метода стерилизации составляют 2 ч при минимальной температуре 160 °С. Другие комбинации времени и температуры могут использоваться, если подтверждено, что выбранный процесс обеспечивает адекватный и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов при работе с установленными допусками. Используемые процедуры и условия производства должны быть такими,

чтобы уровень обеспечения стерильности был не более  $10^{-6}$ . Процессы сухожаровой стерилизации валидируют с использованием комбинаций температурного картирования и испытаний с биологическими индикаторами (*Биологические индикаторы стерилизации*).

Сухой жар при температуре выше  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение валидированного времени часто используют для депирогенизации стеклянной посуды. В этом случае при валидации в качестве критерия оценки эффективности может быть использован показатель снижения термостойкого эндотоксина на 3 по шкале десятичного логарифма, а биологические индикаторы не требуются.

### **Рутинный контроль**

Циклы стерилизации сухим жаром контролируют путем определения температурных профилей по крайней мере в самом холодном месте камеры. Для каждого цикла регистрируют время и температуру.

## *РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ*

### **Принцип**

Радиационный метод стерилизации осуществляют путем воздействия на объект ионизирующего излучения в виде гамма-излучения от подходящего изотопного источника (например, кобальта-60), пучка электронов, генерируемого подходящим ускорителем электронов, или рентгеновских лучей, возникающих в результате бомбардировки подходящих целей генерируемыми электронами. Ионизирующее излучение может быть использовано для финишной стерилизации готовых лекарственных форм, микробиологической инактивации тканей и клеток или стерилизации материалов или упаковки, используемых в асептических процессах. Низкоэнергетические электроны могут использоваться для поверхностной стерилизации материалов при входе в изоляторы, используемые при производстве стерильных продуктов.

### **Эффективность цикла**

Для данного метода стерилизации стандартная поглощенная доза составляет от 10 кГр до 50 кГр. Другие дозы могут быть использованы, если во время валидации стерилизующей дозы подтверждено, что выбранная доза обеспечивает адекватный и воспроизводимый уровень летальности, при рутинном процессе в пределах установленных допусков. Используемые процедуры и условия производства должны быть такими, чтобы уровень обеспечения стерильности был не более  $10^{-6}$ . Для разработки и валидации процесса стерилизации тканевых и клеточных продуктов могут быть применены биологические индикаторы. Они также могут потребоваться для продуктов, потенциально

предотвращающих инактивацию спор микроорганизмов.

### **Рутинный контроль**

Во время процесса стерилизации доставленную стерилизующую дозу контролируют с помощью дозиметрической системы, которая прослеживаема до национального эталона.

## **СТЕРИЛИЗАЦИЯ ГАЗОМ (ПАРОФАЗНАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ)**

### **Принцип**

Стерилизация газом может использоваться для стерилизации первичных упаковочных материалов, оборудования и некоторых лекарственных препаратов.

Важно, чтобы было обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый материал, и чтобы последующий процесс удаления газа обеспечивал снижение содержания любых остатков газа или побочных продуктов реакции взаимодействия с газом до уровня, не вызывающего токсического эффекта при применении лекарственного препарата.

### **Стерилизующие агенты**

Существуют две основные категории газообразных стерилизующих агентов, отличающихся своим антимикробным действием: алкилирующие агенты и окислители.

*Алкилирующие агенты.* Алкилирующие агенты являются высокореактивными соединениями и взаимодействуют со многими компонентами, такими как аминные, сульфгидрильные и гидроксильные группы в белках и пуриновые основания в нуклеиновых кислотах.

Оксид этилена – это алкилирующий агент, который оказывает цитотоксическое, канцерогенное и мутагенное действие.

*Окислители.* Окислители являются высокореактивными, токсичными соединениями. Такие соединения, используемые в качестве стерилизующих агентов, включают водорода пероксид и надуксусную кислоту.

### **Разработка и валидация процессов стерилизации**

Стерилизация газом выполняется путем воздействия на продукт стерилизующего агента в герметичной камере при определенных условиях.

Типичный процесс газовой стерилизации состоит из 3 фаз: (предварительное) кондиционирование, стерилизация и аэрация. Параметры, необходимые для этих фаз с целью достижения требуемого уровня обеспечения стерильности, устанавливаются в процессе разработки. Для определения оптимальных условий стерилизации используют комбинацию физических и биологических методов. Метод стерилизации не должен нарушать функциональность продукта и (или) упаковки.

### **Цикл стерилизации**

Для контроля температуры, влажности и концентрации газа может потребоваться специальное оборудование как в процессе валидации, так и в процессе рутинной работы.

### **Эффективность цикла**

Валидация должна подтвердить эффективность определенного процесса относительно инактивации микроорганизмов для комбинации продукта и загрузки в стерилизаторе. Летальность микроорганизмов при стерилизации газом может быть определена с использованием соответствующего подхода: после градуированных по времени экспозиций скорость инактивации тест-микроорганизмов (значение величины  $D$ ) может быть установлена путем построения кривой выживаемости или с использованием метода фракционно-негативного анализа.

Биологические индикаторы должны обладать как минимум такой же устойчивостью к стерилизующему агенту, как и микробиологические контаминанты стерилизуемого продукта. Они должны быть размещены внутри продукта в местах, где условия стерилизации наиболее трудно достижимы.

Эффективность процесса зависит от ряда параметров, включая концентрацию газа, температуру, влажность, время выдержки, конфигурацию загрузки и характеристики продукта и его упаковочных материалов. Влияние на эффективность процесса любого изменения одного или нескольких из этих параметров должно быть исследовано.

### **Рутинный контроль**

Регистрируют соответствующие параметры процесса (включая результаты испытания с использованием биологического индикатора).

## ***ХИМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРАМИ***

### **Принцип**

Химическая стерилизация растворами применяется для стерилизации изделий, в конструкции которых использованы термолабильные материалы (например, полимерные или коррозионно-стойкие материалы), и для которых в связи с их особенностями невозможно использовать другие способы стерилизации. Предметы, подлежащие стерилизации погружаются в раствор стерилизующего агента (химического вещества), после чего он должен быть удален способом, предохраняющим стерилизуемый предмет от повторной контаминации микроорганизмами. Повторная контаминация выходит за рамки обычного рассмотрения процесса стерилизации, но при химической стерилизации растворами принято включать этап удаления стерилизующего агента (достигается ли это физическими или

химическими средствами) в общий процесс стерилизации вместе с любыми необходимыми дополнительными этапами для предотвращения повторной контаминации микроорганизмами. Конструкция изделия должна обеспечивать хороший доступ стерилизующего раствора и промывной жидкости ко всем стерилизуемым поверхностям изделия.

### **Стерилизующие агенты**

Химическую стерилизацию проводят с использованием растворов кислот, оснований, альдегидов и сильных окислителей, которые при соответствующих условиях способны уничтожать бактерии и грибы, включая как вегетативные клетки, так и споры (например, растворы водорода пероксида и надкислоты). Эффективность стерилизации изделий зависит от концентрации стерилизующего агента, времени стерилизации и температуры стерилизующего раствора.

Поскольку общепризнанных биологических индикаторов для химической стерилизации растворами не существует, использование обычных мезофильных спорообразующих микроорганизмов, таких как *Bacillus atrophaeus* или *Bacillus subtilis*, является обычной практикой, поскольку они, вероятно, являются изолятами бионагрузки для наихудшего случая. Используемые растворы различаются по стабильности в процессе стерилизации, эффективному диапазону pH, концентрации, температуре, требуемому времени контакта и возможному взаимодействию с материалами. При выборе наиболее подходящего стерилизующего агента производители должны учитывать его влияние на материалы, компоненты упаковки, оборудование, как и в случае со всеми другими процессами стерилизации. Производителям следует учитывать, что эти вещества являются высокотоксичными, и соответствующие меры безопасности должны соблюдаться на всех этапах разработки цикла стерилизации, валидации и рутинного использования.

### **Цикл стерилизации**

Процесс стерилизации проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.

## **СТЕРИЛИЗУЮЩАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ**

### **Принцип**

Стерилизующая фильтрация используется для уменьшения содержания жизнеспособных и нежизнеспособных микроорганизмов и других частиц в газах и жидких продуктах, которые не могут быть подвергнуты стерилизации нагреванием или облучением. Как правило, такие продукты содержат субстанции для фармацевтического применения, которые не могут быть подвержены термической

стерилизации в виду особенностей их строения и физико-химических свойств.

В отличие от других методов стерилизации, принцип стерилизующей фильтрации заключается не в инактивации, а в удержании микроорганизмов фильтрами.

### **Оборудование**

Стерилизующую фильтрацию осуществляют, используя мембранные фильтры в виде плоского фильтрующего материала (дисков) в соответствующих держателях или в виде картриджей. Оценка размера пор основана на корреляции между удерживающей способностью фильтра и результатами проверки целостности фильтра. Эффективность процесса фильтрации зависит от многих факторов, например, формы, размера пор, структуры, свойств поверхности, структуры и расположения фильтрующего элемента, взаимодействия матрицы фильтра с продуктом, приложенного давления, потока и продолжительности процесса. Характеристики фильтра должны быть определены при валидации для каждого конкретного продукта. Подходящие процедуры проверки целостности фильтра (например, измерение диффузионного потока, определение «точки пузырька» или испытание на проникновение воды под давлением) используются в соответствии с рекомендациями производителей фильтров. В испытаниях при разработке должны быть подтверждены химическая и физическая совместимость мембран с продуктом, подлежащим фильтрованию, и условия процесса фильтрации. Размер фильтра должен соответствовать объему фильтруемого продукта и биологической нагрузке.

Для стерилизации технологических газов устанавливают подходящую частоту проверок физической целостности фильтра.

### **Эффективность фильтрации**

При валидации процесса стерилизации, необходимо подтвердить, что процесс фильтрации (обычно в уменьшенной модели) способен полностью удерживать микробную нагрузку подходящего тест-микроорганизма, составляющую как минимум  $1 \cdot 10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> эффективной поверхности фильтра. Это испытание должно максимально точно имитировать реальный процесс фильтрации. Там, где это возможно, испытание проводят, используя продукт и указанные условия фильтрации. Если это невозможно, например, из-за антимикробных свойств продукта, в испытании должна использоваться среда, максимально имитирующая продукт. Уровень фильтрации определяют как величину логарифма снижения контаминации микроорганизмами.

Для процессов, использующих систему фильтрации с номинальным размером пор не более 0,22 мкм, рекомендуется суспензия *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091 или CIP 103020). Суспензия

*Brevundimonas diminuta* должна быть приготовлена так, чтобы содержать преимущественно одиночные клетки наименее возможного размера. Другие микроорганизмы, например изоляты из бионагрузки, выделенные из рассматриваемого продукта или процесса, могут использоваться, если они представляют более серьезную угрозу для системы стерилизующей фильтрации, чем *Brevundimonas diminuta*. Для систем фильтрации с номинальным размером пор 0,1 мкм или менее можно использовать суспензию *Acholeplasma laylawii* (ATCC 23206).

Рекомендуется, чтобы процесс фильтрации проводился как можно ближе к точке наполнения (месту фасовки).

### **Стерилизация мембранных фильтров**

Мембранные фильтры могут стерилизоваться в автономном режиме или в составе линии.

При стерилизации в автономном режиме, проверяют проникновение пара и надлежащую защиту фильтра от контаминации. Фильтр после стерилизации устанавливают в асептических условиях на производственную линию согласно валидированной процедуре.

При стерилизации фильтров в составе производственной линии обеспечивают проникновение пара через фильтрующее оборудование и для предотвращения повреждения мембраны контролируют перепад давления на фильтре.

### **Процесс фильтрации**

Стерилизация мембранной фильтрацией осуществляется путем пропускания продукта через микропористую мембрану с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

Для каждой серии (партии) продукта перед стерилизацией определяется уровень контаминации микроорганизмами и применяются параметры процесса, установленные и утвержденные при разработке и валидации процесса фильтрации.

Если для повышения эффективности процесса фильтрации используют несколько фильтров для уменьшения бионагрузки, фильтр, ближайший к точке наполнения в первичную упаковку, характеризуется как стерилизующий фильтр.

Для предотвращения повторной контаминации продукта должны обеспечиваться стерильность и целостность оборудования после точки фильтрации, соблюдаться квалифицированные условия окружающей среды и валидированные процедуры асептического производства.

### **Рутинный контроль**

Процессы фильтрации контролируют согласно определенным физическим и микробиологическим параметрам, установленным в ходе процесса валидации: контаминация микроорганизмами до стерилизации, результаты испытания на целостность фильтра перед фильтрацией,

продолжительность фильтрации, объем фильтруемой жидкости, результаты испытания на дифференциальное давление и целостность фильтра после фильтрации.

## **ПРОИЗВОДСТВО В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

### **Принцип**

Целью асептического производства является поддержание стерильности продукта, состоящего из компонентов, каждый из которых был подвергнут стерилизации одним из вышеуказанных методов. Это достигается с помощью условий и процедур, предотвращающих контаминацию микроорганизмами.

Асептическое производство может включать стадии асептического наполнения (асептического розлива), лиофилизации в асептических условиях, асептического смешивания ингредиентов с последующим асептическим наполнением и укупоркой.

### **Разработка и валидация асептического производства**

Для сохранения стерильности компонентов и продукта необходимо уделять особое внимание:

- состоянию производственной среды;
- персоналу;
- критическим поверхностям;
- процедурам стерилизации упаковки и средств укупорки и передаточным процедурам;
- максимальному сроку хранения продукта до наполнения в первичную упаковку.

При валидации процесса осуществляют надлежащие проверки всех процедур, указанных выше, а также периодическое моделирование процесса производства в асептических условиях с использованием питательной среды, которую затем инкубируют и проверяют на контаминацию микроорганизмами. Кроме того, подходящий образец каждой серии (партии) любого продукта, полученного в результате асептического процесса, проверяют на стерильность (2.1.6.1).