ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.0.0.0000

Вводится взамен ОФС.1.2.4.0003.15

МЕТОДЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТЕРИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стерильность – это отсутствие жизнеспособных микроорганизмов, определяемое уровнем обеспечения стерильности, равным или ниже 10^{-6} . Стерильность является критическим показателем качества для некоторых фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, а также широкого спектра лекарственных препаратов, 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 ингаляций, лекарственные препараты для орошения и лекарственные препараты для внутриматочного введения;

– лекарственных препаратов, наносимых, например, на глубокие раны, таких как лекарственные препараты для наружного применения в виде мягких лекарственных форм.

Стерильные лекарственные средства готовят в соответствующих условиях и упаковывают в подходящую упаковку. Рекомендуется выбирать упаковку, которая позволит применить оптимальный процесс стерилизации лекарственного средства. Упаковка и система укупорки должны обеспечивать сохранение стерильности лекарственного средства в течение всего срока годности (срока хранения).

Условия процесса стерилизации выбирают таким образом, чтобы достигалась максимальная степень стерильности, совместимая с лекарственным средством, и, если применимо, выбирают процесс, в котором лекарственное средство стерилизуется в его конечной упаковке (финишная стерилизация). При использовании полностью валидированного метода финишной стерилизации насыщенным паром, сухим жаром или

ионизирующим излучением может быть выполнен выпуск серий стерилизованных лекарственных средств на основе данных процесса, без предоставления образца для испытания на стерильность. Если финишная стерилизация невозможна, производство осуществляют в асептических условиях и применяют стерилизующую фильтрацию. Для дополнительной гарантии обеспечения стерильности, если применимо, проводят подходящую дополнительную обработку (например, нагревание) лекарственного средства в его конечной упаковке.

Так как достижение стерильности лекарственного средства в каждой первичной упаковке, подвергнутой процессу стерилизации, не может быть ни гарантировано, ни подтверждено, важно изучить влияние выбранной процедуры стерилизации на лекарственное средство (включая конечную упаковку), чтобы быть уверенным в эффективности процесса и сохранности лекарственного средства, а также валидировать процедуру перед её применением на практике. Недостаточное соблюдение валидированного процесса приводит к риску получения нестерильного и (или) некачественного лекарственного средства.

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 материалов 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 вирусного заражения. Дополнительные указания приведены в *ОФС «Вирусная безопасность»*.

Эффективность процесса стерилизации зависит от используемого метода, условий обработки (например, времени, температуры, влажности), уровня и типа контаминации микроорганизмами до стерилизации и состава лекарственного средства. Инактивация микроорганизмов физическими или

химическими средствами происходит согласно экспоненциальному закону, поэтому всегда существует ненулевая вероятность того, что микроорганизм может выдержать процесс стерилизации.

Уровень обеспечения стерильности

Для методов, описанных ниже, указывают уровень обеспечения стерильности, выражающий для конкретного процесса стерилизации вероятность выживания микроорганизмов на стерилизуемом объекте (фармацевтической субстанции, лекарственном препарате и др.) после воздействия процесса. Например, уровень обеспечения стерильности 10^{-6} означает вероятность наличия не более одной единицы (упаковки) нестерильного лекарственного препарата из 1×10^6 простерилизованных единиц (упаковок) лекарственного препарата. Уровень обеспечения стерильности для конкретного лекарственного средства 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, повышают эффективность стерилизации. Компоненты в составе лекарственного средства могут влиять на поведение микроорганизмов, присутствующих в лекарственном средстве, что в свою очередь может влиять на эффективность процесса стерилизации. Например, активность воды (A_w), pH и присутствие веществ с антимикробной активностью могут повлиять на устойчивость любых присутствующих микроорганизмов. Активность воды или компоненты, входящие в состав лекарственного средства (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 осуществляться одним из методов, описанных ниже. Модификации или комбинации этих методов могут быть использованы при условии, что выбранный процесс стерилизации валидирован и обеспечивает как её эффективность, так и сохранность лекарственного средства, 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 серии лекарственного средства. Это применимо во всех случаях, включая стандартные условия стерилизации. Валидация процесса стерилизации паром может проводиться с использованием F_0 концепции. Для разработки и валидации процессов стерилизации, а также для мониторинга процессов газовой стерилизации используют подходящие биологические индикаторы стерилизации. После окончания цикла стерилизации должны быть приняты меры, предотвращающие контаминацию микроорганизмами простерилизованных лекарственных средств, вспомогательных веществ и т.д.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ НАСЫЩЕННЫМ ПАРОМ (АВТОКЛАВИРОВАНИЕ)

Принцип

Стерилизация насыщенным паром достигается путём теплообмена при конденсации воды из фазы насыщенного пара на поверхности стерилизуемых объектов. Если объекты (открытые или упакованные) стерилизуют в прямом контакте с паром, увлажняющий эффект конденсата усиливает стерилизующий эффект. Для прямого воздействия пара важно, чтобы объекты были полностью пропитаны насыщенным паром, то есть 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. Стерилизация в закрытой упаковке должна обеспечивать стерильность как лекарственного средства, так и окружающего его свободного пространства в упаковке.

Оборудование

Стерилизация паром выполняется в автоклавах – 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 упаковках, для достижения теплопередачи могут быть использованы 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 стерилизуемых объектов 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, контролирующей 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 упаковок, должна быть надлежащего качества.

Цикл стерилизации

Циклы стерилизации выбирают таким образом, чтобы они были совместимы со стерилизуемыми объектами и 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, сопровождаемых импульсами пара, необходимо убедиться в том, что данный процесс не воздействует на стерилизуемые объекты. Стерилизация насыщенным паром может быть неприемлема для чувствительных к давлению лекарственных средств в закрытых упаковках. Чтобы сбалансировать давление внутри камеры и в закрытой упаковке, в камеру подают паровоздушные смеси. Проникновение пара обеспечивается путём 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. Должны быть определены соответствующие схемы загрузки.

Эффективность цикла

Стандартными условиями для данного метода стерилизации являются продолжительность 15 мин, температура насыщенного пара 121 °С, определённая в самом холодном месте камеры. В зависимости от лекарственного средства или объёма 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. Расчёт

эффективности стерилизации проводят согласно F_0 -концепции. Расчёт эффективности для физического параметра (F_{phys}) коррелируют с биологической эффективностью (F_{bio}). Величина F_{bio} выражает летальность микроорганизмов в минутах при условии использования процесса с разрушением биологического индикатора. Значение F_{bio} рассчитывают по формуле:

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

где D_{121} – значение величины D для биологического индикатора при температуре 121 °C;

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 путём размещения биологических индикаторов в этих позициях. Оценивают защищённость спор от стерилизующего эффекта и принимают соответствующие меры. Значение F_{bio} , определённое для наиболее трудной для стерилизации позиции, используют при определении параметров выбранного цикла, необходимых для надёжного 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 по возможности рассчитывают значение 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 определённой самой холодной точке загруженного стерилизатора. На протяжении каждого цикла подходящим образом регистрируют время и температуру.

Эффективность цикла

Стандартными условиями для данного метода стерилизации являются продолжительность 2 ч, минимальная температура 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 подходящими биологическими индикаторами.

Сухой жар при температуре выше 220 °С в течение валидированного времени часто используют для депирогенизации стеклянной посуды. В этом случае для подтверждения эффективности процесса в качестве критерия оценки может быть использован показатель снижения термостойкого эндотоксина на 3 lg, а биологические индикаторы не требуются.

Рутинный контроль

Циклы стерилизации сухим жаром контролируют путём определения температурных профилей, по крайней мере, в самой холодной точке камеры. Для каждого цикла регистрируют время и температуру.

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Принцип

Радиационный метод стерилизации осуществляют путём воздействия на объект ионизирующего излучения: гамма-излучения от источника изотопов (например, Co^{60}), или пучком электронов от подходящего ускорителя, или рентгеновским излучением, возникающих в результате бомбардировки подходящих мишеней высокоэнергетическими электронами. Ионизирующее излучение может быть использовано для финишной стерилизации лекарственных средств, 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 лекарственных средств.

Эффективность цикла

Стандартная поглощённая доза для данного метода стерилизации составляет до 25 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 установленных допустимых пределах. 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 лекарственных средств, потенциально предотвращающих инактивацию спор микроорганизмов.

Рутинный контроль

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

СТЕРИЛИЗАЦИЯ ГАЗОМ (ПАРОФАЗНАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ)

Принцип

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

Важно обеспечить проникновение газа и влаги в стерилизуемый объект и в последующем процессе удаления газа – 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 основные категории газообразных стерилизующих агентов, отличающихся своим антимикробным действием – алкилирующие агенты и окислители.

Алкилирующие агенты – высокореактивные соединения, взаимодействующие со многими функциональными группами и компонентами, такими как аминные, сульфгидрильные и гидроксильные группы в белках и пуриновые основания в нуклеиновых кислотах. К ним относится этиленоксид, оказывающий цитотоксическое, канцерогенное и мутагенное действие.

Окислители – высокореактивные токсичные соединения. К ним относятся водорода пероксид и надуксусная кислота.

Разработка и валидация процессов стерилизации

Стерилизация газом выполняется путём воздействия на объект стерилизующего агента в герметичной камере при определённых условиях.

Типичный процесс газовой стерилизации состоит из трёх 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 лекарственного средства 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 определённого процесса относительно инактивации микроорганизмов для комбинации стерилизуемого объекта и загрузки в стерилизаторе. Летальность микроорганизмов при стерилизации газом определяют следующим образом: оценивают скорость инактивации тест-микроорганизмов (величину D) путём построения кривой выживаемости при ступенчатом возрастании экспозиции, либо методом фракционно-негативного анализа.

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

Эффективность процесса зависит от ряда параметров, включая концентрацию газа, температуру, влажность, время экспозиции, конфигурацию загрузки и характеристики объекта и его упаковочных материалов. Влияние на эффективность процесса любого изменения одного или нескольких из данных 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, погружают в раствор стерилизующего агента (химического вещества), после чего удаляют способом, предохраняющим стерилизуемый объект от повторной контаминации микроорганизмами. Повторная контаминация выходит за рамки обычного рассмотрения процесса стерилизации, но при химической стерилизации растворами принято включать этап удаления стерилизующего агента (независимо от того, достигается ли это физическими или химическими средствами) в общий процесс стерилизации вместе с любыми необходимыми дополнительными этапами для предотвращения повторной контаминации микроорганизмами. В процессе стерилизации должен быть обеспечен 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 (например, растворы водорода пероксида и надкислоты), которые при соответствующих условиях способны уничтожать бактерии и грибы, включая как вегетативные клетки, так и споры. 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, так как

они, вероятно, представляют собой изоляты 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 учитывают его влияние на материалы, компоненты упаковки, оборудование, как и во всех других процессах стерилизации. Следует учитывать, что данные агенты 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 ёмкостях из стекла, полимерного материала или ёмкостях, покрытых неповреждённой эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.

МЕМБРАННАЯ (СТЕРИЛИЗУЮЩАЯ) ФИЛЬТРАЦИЯ

Принцип

Стерилизующая фильтрация используется для уменьшения содержания жизнеспособных и нежизнеспособных микроорганизмов и других частиц в стерилизуемых объектах (газах, жидких лекарственных средствах), которые не могут быть подвергнуты стерилизации нагреванием или облучением. В отличие от других методов стерилизации принцип мембранной фильтрации заключается не в инактивации, а удержании микроорганизмов фильтрами.

Оборудование

Мембранные фильтры доступны 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, свойств поверхности, структуры и расположения

фильтрующего элемента, взаимодействия матрицы фильтра со стерилизуемым объектом, приложенного давления, потока и продолжительности процесса. Характеристики фильтра должны быть определены при валидации для каждого конкретного стерилизуемого объекта. 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 объектом стерилизации, подлежащим фильтрованию, и условия процесса фильтрации. Размер фильтра должен соответствовать объёму фильтруемого объекта 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 способен полностью удерживать микробную нагрузку подходящего тест-микроорганизма, составляющую как минимум 1×10^7 КОЕ/см² эффективной поверхности фильтра. Данное испытание должно максимально точно имитировать реальный процесс фильтрации. По возможности испытание проводят, используя лекарственное средство и указанные условия фильтрации. Если это невозможно, например, вследствие антимикробных свойств объекта, в испытании должна использоваться среда, максимально имитирующая объект. 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 лекарственного средства или процесса, могут использоваться, если они представляют более серьёзную угрозу для системы стерилизующей фильтрации, чем *Brevundimonas diminuta*. Для систем фильтрации с номинальным размером пор 0,1 мкм или менее можно использовать суспензию *Acholeplasma laidlawii* (ATCC 23206).

Рекомендуется, чтобы процесс фильтрации проводился по возможности ближе к точке наполнения (месту фасовки).

Стерилизация мембранных фильтров

Мембранные фильтры стерилизуют 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 путём пропускания объекта через микропористую мембрану с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

Для каждой серии лекарственного препарата перед стерилизацией определяют уровень контаминации микроорганизмами и применяют параметры процесса, установленные и утверждённые при разработке и валидации процесса фильтрации.

Если с целью 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 лекарственного средства 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 определённым физическим и микробиологическим параметрам, установленным в ходе процесса валидации: контаминация микроорганизмами до стерилизации, результаты испытания на целостность фильтра перед фильтрацией, продолжительность фильтрации, объём фильтруемой жидкости, результаты испытания на дифференциальное давление и целостность фильтра после фильтрации.

ПРОИЗВОДСТВО В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Принцип

Целью асептического производства является поддержание стерильности лекарственного средства, 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 объектов необходимо уделять особое внимание:

– состоянию производственной среды;

- персоналу;
- критическим поверхностям;
- процедурам стерилизации упаковки и средств укупорки и передаточным процедурам;
- максимальному сроку хранения лекарственного средства 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 лекарственного средства, полученного в результате асептического процесса, проверяют на стерильность (ОФС «Стерильность»).