

И СНОВА О СТЕРИЛИЗАЦИИ ВЛАЖНЫМ ЖАРОМ. ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ПРИ КВАЛИФИКАЦИИ СТЕРИЛИЗАТОРОВ

Александр Белинский,
начальник отдела
валидации ООО
«ЛабПромИнжиниринг»

Когда рассматриваются вопросы стерилизации влажным жаром, то в первую очередь в фокусе рассмотрения нужно держать конечную цель того или иного процесса стерилизации – это либо пористая загрузка и в общем случае передача материалов (форматные части, одежда, фильтры и т.п.) в асептическое ядро, либо т.н. жидкая загрузка или стерилизация продукции в конечной упаковке, и в процессе стерилизации насыщенный чистый пар участвует опосредованно, через стенки контейнеров (ампул, флаконов), а стерилизующий эффект оказывает уже продукт (жидкий).

Стерилизующий эффект влажным жаром достигается в процессе конденсации чистого насыщенного пара на поверхностях стерилизуемой загрузки. Очевидно, что в случае пористой загрузки есть непосредственный контакт с таковыми поверхностями, даже если элементы загрузки упакованы в специальные пакеты для стерилизации (рулоны плоские для стерилизации (Steriking и др.), крафт-пакеты, рулоны для стерилизации и т.п.), ведь они являются полупроницаемыми, т.е. пар при стерилизации поступает внутрь, после стерилизации свободно поступает воздух. Таким образом, элементы загрузки уравниваются с физическими параметрами внешних условий окружающей среды, а вот находящиеся в воздухе микроорганизмы не проникают внутрь таких пакетов, что полезно в случае, если элементы загрузки не могут быть по каким-то причинам переданы сразу же под условия зоны класса А и/или же требуется сохранить элементы стерильными заданное время до момента их использования. Безотносительно использования таких пакетов стерилизационный эффект оказывается за счет конденсации пара на поверхностях элементов загрузки при непосредственном контакте. Поэтому

критически важно, чтобы температуру формировал именно насыщенный чистый пар, потому как если в камере парового стерилизатора не произошло замещения воздуха паром, то процесс отчасти становится эквивалентен сухожаровой стерилизации, при которой температуры и время воздействия сильно отличаются в сторону значительного их увеличения.

Это, в принципе, сходу отвечает на потенциальный вопрос, зачем нам кроме физических измерений температуры и давления, а это прямое требование п. 90 Приложения 1 GMP [10], [11], [12], проводить испытания качества чистого пара. Основные параметры качества чистого пара – сухость, перегретость и неконденсируемые газы.

Давайте рассмотрим физический смысл каждого из этих параметров качества пара с акцентом на то, какое влияние на процесс стерилизации каждый из них может оказать в том случае, если он не будет отвечать критериям приемлемости.

В соответствии со стандартом EN 285:2015 [8] сухость должна быть не менее 0,95 для металлической загрузки и не менее 0,9 для пористой. На рис. 1 приведена иллюстрация физического смысла значения параметра сухости. Как нетрудно определить, если пар будет слишком влажным, то влажной в итоге может оказаться и сама загрузка. Кроме того, влажный пар не содержит необходимого количества тепла, и следовательно понадобится большее количество пара для достижения того же стерилизационного эффекта и более длительный нагрев.

Из этой же иллюстрации удобно вывести и физический смысл параметра перегретости чистого пара. Согласно источнику [8], перегретость не должна превышать 25 °С. Как показывает личный опыт автора, практически никогда не возникало

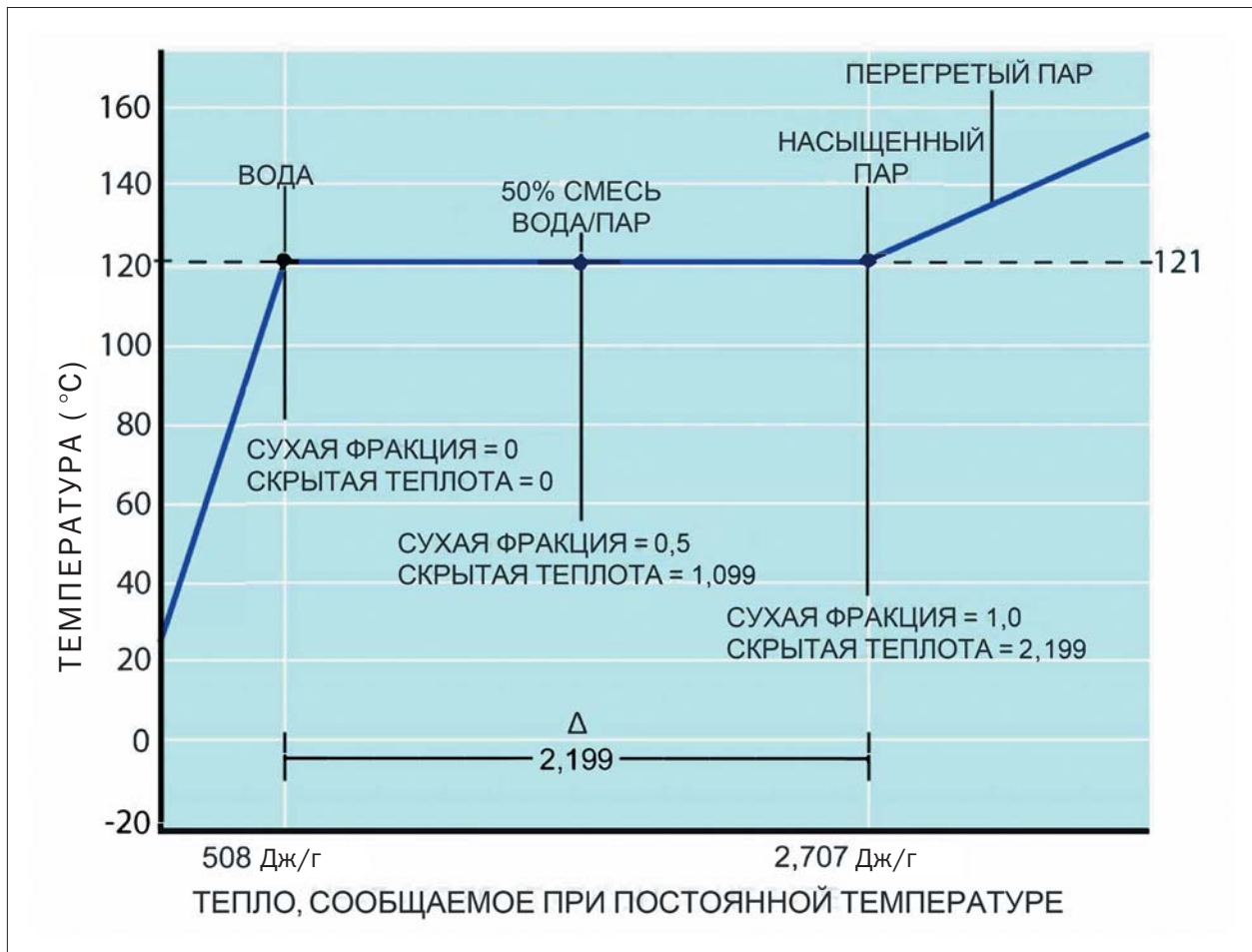


Рис. 1. Физический смысл значения сухости пара согласно PDA TR No. 1 [13]

ситуации, когда бы таковой критерий не то чтобы достигался, а даже попросту было бы зафиксировано значение хотя бы в несколько градусов Цельсия. Возможно, дело обстоит именно так в связи с тем, что на практике редко встречаются две основные причины перегретости пара, описанные в [13]:

- чрезмерное редуцирование давления чистого пара перед точкой потребления;
- рубашка камеры стерилизатора имеет бóльшую температуру, чем температура в камере.

Касательно первого параметра в литературе можно найти рекомендуемое соотношение редуцирования – не более 2:1. Строго говоря, линии чистого пара чаще всего имеют пар при температуре порядка 140 °C (чтобы иметь возможность обеспечить режим стерилизации при 134 °C), а это определяет его давление порядка 3,5–3,6 бар (абс). Для процесса стерилизации в полосе от 121 до 124 °C давление составит порядка 2,1–2,2 бар (абс). Таким образом, при выражении давления в абсолютных величинах редуцирование меньше, чем 2:1. Можно, конечно, па-

ривать тем, что если преобразовать давление в относительные величины, двукратное редуцирование как раз будет превышено при тех же исходных данных, но факт остается фактом: при указанных параметрах перегретость не возможно будет определить выше, чем на несколько десятых градуса Цельсия. Ну и, строго говоря, пороговое значение редуцирования, скажем, в том же стандарте EN 285, формально не определено, а в технических отчетах PDA просто указано, что следует избегать чрезмерного редуцирования, без указания конкретных численных соотношений.

Что же касается бóльшей температуры в рубашке камеры стерилизатора, то современные стерилизаторы практически лишены подобного недостатка. Автору доводилось сталкиваться с такими алгоритмами, где за счет рубашки шел основной нагрев, скажем градусов до 100, а далее сам процесс стерилизации уже обеспечивался ультимативно за счет подачи чистого пара в камеру. Цифры названы примерные, точная логика программы контроллера стерилизатора может, разумеется, варьировать, но основная

идея состоит в этом. Ведь если рубашку перегреть, «охладить» потом камеру резко не получится – можем не вписаться в полосу стерилизации.

Так или иначе, вернемся к физическому смыслу параметра перегретости. Если пар будет перегрет, то, согласно тому же графику на рисунке 1, не образуется достаточного количества влаги для стерилизации. Также это подробно рассмотрено в п. 3.1 [14] – не произойдет немедленного образования конденсата при контакте пара со стерилизуемой более холодной поверхностью, следовательно, важнейший эффект гидратации при наличии перегретого пара будет отсутствовать.

По неконденсируемым газам, как, в принципе, уже ясно из описанного выше, аналогично: воздух и/или иные газы, содержащиеся в объемном соотношении свыше 3,5 %, будут добавлять «сухожаровости» в процесс стерилизации – опять же, как следует даже из самого термина, никакой конденсации не произойдет.

Что касается самих предельных значений параметров качества чистого пара, то об их происхождении можно ознакомиться на сайте компании «Кейт Шаттлворт» (Keith Shuttleworth). Сам Кейт Шаттлворт является признанным специалистом предметной области с многолетним опытом. Автору довелось с ним вступить в дискуссию именно в части вопросов калибра «А почему именно 3,5 %?». Все просто: по ссылке [15] можно найти изречения «на практике установлено, что такого содержания достаточно для достижения стерилизационного эффекта» и т.п.

С пористой загрузкой более-менее разобрались. Теперь посмотрим с другой стороны – важны ли параметры качества чистого пара для стерилизации продукции (жидкой) в конечной упаковке? До недавнего времени автор статьи уверенно ответил бы, что «нет». После общения с зарубежными специалистами, в частности с Джоном Вельборном (John Welbourn, компания CVS) и Тимом Итоном (Tim Eaton, компания AstraZeneca), можно сказать так: «Валидатор должен быть крайне осторожен в части категоричности суждений». Да, очевидно, что в ситуации, когда стерилизующий эффект достигается за счет прогрева самой жидкости внутри **герметично** укупоренного/запаянного контейнера, качество параметров чистого пара, не контактирующего напрямую со стерилизуемым продуктом, намного менее важно. Но давайте порассуждаем. Сухость/перегретость на самом деле видится как менее существенный параметр в таком случае, ведь даже если, скажем, по завершении цикла стерилизации наши контейнеры будут мокрыми, мы

«всего лишь» должны будем провести этап окончательной сушки, например, под ламинарным укрытием, иначе передать продукцию на дальнейшие этапы будет затруднительно (просмотр, маркировка, упаковка). По неконденсируемым газам – «сухожаровость» тут не так опасна, что очевидно. Другой вопрос, что из практики известно: большое содержание неконденсируемых газов может увеличить время выравнивания (*equilibrium time*) при выходе на время выдержки (*holding time*). Конечно, мы увидим эту ситуацию при испытании распределения температуры в загрузке (*heat penetration*), одной из причин которой может быть как раз чрезмерное присутствие неконденсируемых газов.

Но валидатор не должен мыслить «узколобо» и прямолинейно. Опять-таки зависит от ситуации. Если система получения и распределения чистого пара – единая для всех стерилизаторов, то, конечно, когда регулярно проверяется качество пара для стерилизаторов с пористой загрузкой, маловероятно, что параметры качества будут диаметрально отличаться в других точках потребления той же системы. Ситуация становится иной, когда стерилизаторы имеют собственные встроенные парогенераторы. И ситуация становится вообще третьей, когда стерилизаторы продукции в конечной упаковке выполнены как водоорошаемые – там, в принципе, отсутствует чистый пар и вместо него циркулирует перегретая вода под давлением.

Выше были затронуты такие параметры цикла стерилизации, как время выравнивания и время выдержки. Автор вынужден в который раз посоветовать на то, что ГОСТ 31598-2012 [6] мало того что обращается к «дважды устаревшему» европейскому стандарту EN 285:1996 (у него уже две более поздние редакции – 2006-го и 2015-го годов), так при этом и не содержит очень полезных информативных приложений. В частности, в нем нет приложения С, согласно [8] (или D, согласно [7]). Ниже приводится иллюстрация из этого приложения (рис. 2).

О таком упущении в русскоязычной нормативной документации автор вынужден говорить с сожалением, поскольку часто сталкивается с ситуацией в наших широтах, когда понятие «полосы стерилизации» не вполне прозрачно для специалистов, так или иначе занимающихся стерилизацией. Да, это определение есть в ГОСТ Р ИСО 17665-1-2016 [4], и это несомненный плюс, наряду с тем, что этот же стандарт вводит понятие величины эквивалентного времени летальности F_0 . Но такой простой и понятной схемы, как

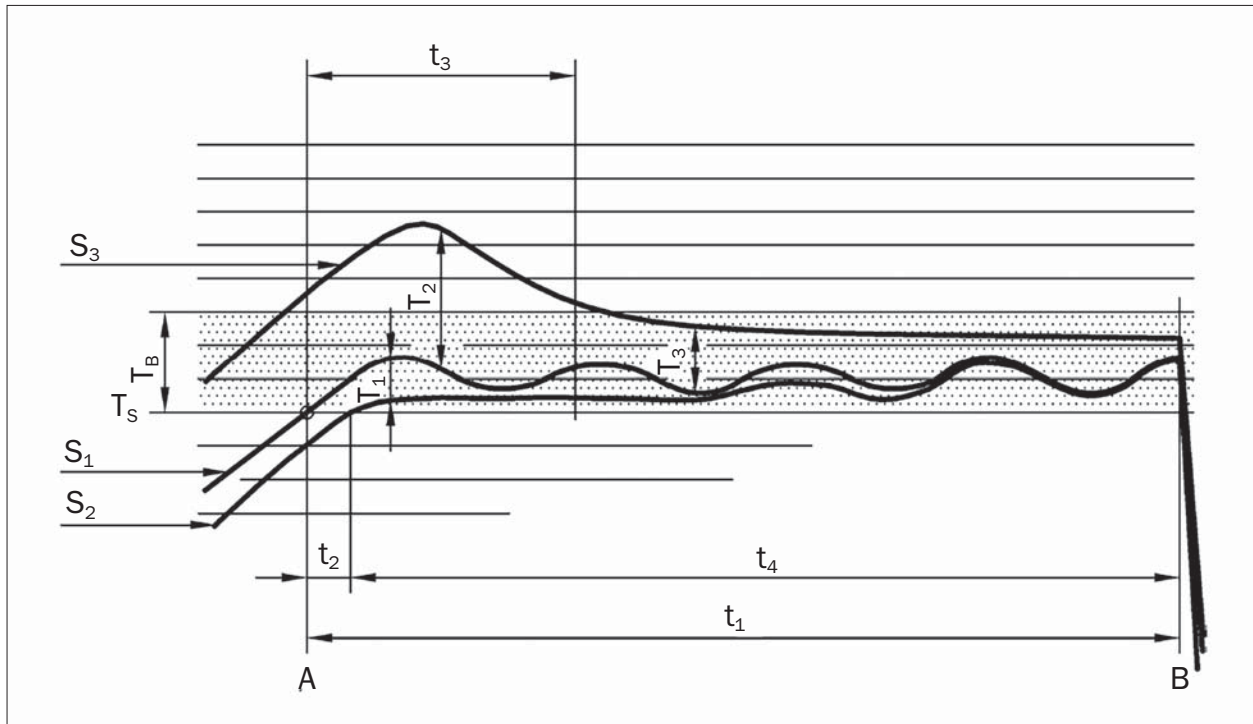


Рис. 2. Допуски по температуре и времени в ходе термометрических испытаний [7], [8]:

A – старт периода плато;
 B – окончание периода плато;
 T_S – температура стерилизации;
 T_B – полоса стерилизации;
 t_1 – период плато (*plateau period*);
 t_2 – время выравнивания (*equilibrium time*);
 t_3 – 60 с;
 t_4 – время выдержки (*holding time*);

S_1 – референсный датчик;
 S_2 – датчик в тестовой упаковке;
 S_3 – датчик над тестовой упаковкой;
 T_1 – максимальная разница между S_1 и S_3 в первые 60 с периода плато;
 T_2 – максимальная разница между S_1 и S_3 в первые 60 с периода плато;
 T_3 – максимальная разница между S_1 и S_3 в ходе периода плато после первых 60 с.

приведена на рисунке 2, нет ни в одном из вышеуказанных ГОСТов. Это нас не приближает к пониманию сути. Дело в том, что в п. А.4.1.2 [5] ГОСТ Р 56893 (по сути, вторая часть ISO 17665-2 – неизвестно, почему название отличается от первой части; этот частный вопрос был затронут в [16], сейчас на него отвлекаться не будем) выдвинуты критерии приемлемости, которые оперируют именно данной терминологией. При этом наглядного графика в названных ГОСТах, повторим, нет. Соответственно, легко возникает путаница в терминологии и понятиях. Стоит отметить, что формальное определение в глоссарии ГОСТов, конечно, присутствует, но тем не менее это как раз тот случай, когда даже оригинальное информационное приложение не было бы лишним от слова «совсем».

Критерии приемлемости в пункте А.4.1.2 ГОСТ Р 56893 [5] сформулированы так:

а) *полоса температур стерилизации должна иметь нижний предел, равный температуре стерилизации, и верхний предел, равный температуре стерилизации плюс 3 °С;*

- б) *время выравнивания не должно превышать 15 с для стерилизационных камер с полезным объемом до 800 л и не превышать 30 с для камер большего размера;*
- в) *в период плато температура, измеренная над контрольной упаковкой, не должна превышать температуру в контрольной точке измерений температуры в камере стерилизатора более чем на 5 °С в течение первых 60 с и более чем на 2 °С в течение оставшегося времени;*
- д) *во время выдержки температура, измеренная в контрольной точке измерения температуры в камере стерилизатора, любая температура, измеренная на тот же момент внутри контрольной упаковки и соответствующая температуре насыщенного пара, рассчитанная по давлению в камере, должны находиться внутри полосы температур стерилизации и не должны отличаться друг от друга более чем на 2 °С (см. пункт 6.1.2);*
- е) *время выдержки должно быть не менее 15, 10 и 3 мин для температур стерилизации 121, 126 и 134 °С, соответственно.*

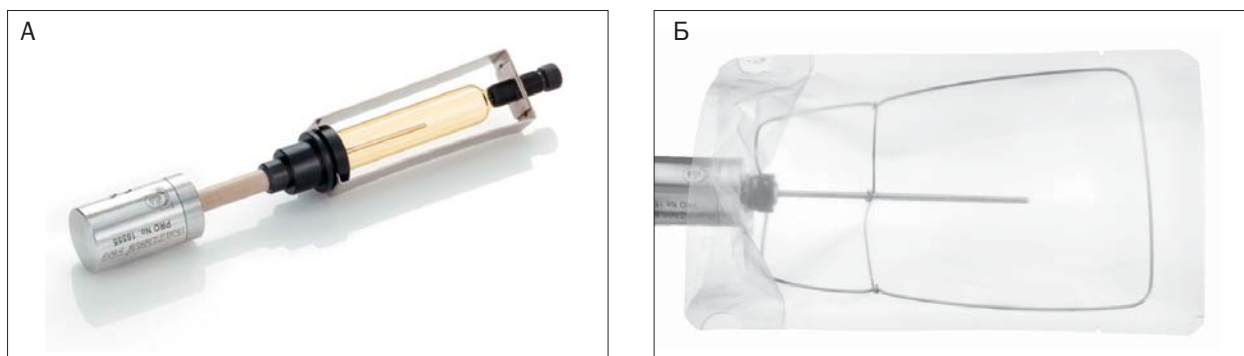


Рис. 3. Примеры расположения датчиков внутри элементов загрузки¹

А) приспособление для герметичного расположения датчика в ампуле

Б) приспособление для герметичного расположения в инфузионном пакете с обеспечением положения, чтобы датчик не касался стенок пакета

¹ изображения приведены с разрешения компании Ellab

Когда автору довелось после более чем 10-летнего стажа квалификации паровых стерилизаторов натолкнуться на этот пункт, им был испытан легкий шок. И связан он был прежде всего с тем, что в части «121 °C и 15 мин» проблем не было – критерий, обусловленный различными фармакопееми (п.5.1.1) [3, 2, 1] (в фармакопее ЕЭК планируется такое же изложение, насколько известно автору). В части полосы стерилизации «плюс 3» тоже все прозрачно. А вот в части всего остального... Первая шальная мысль – этого же никто не делает и никто не соблюдает! Затем началось более детальное изучение вопроса. Скажем так, мгновенную разницу температур задает еще стандарт EN 285:2015, п.8.2.1.2.3 [8], в его предтече EN 285:2006 [7] этот критерий также присутствует, равно как и в ГОСТ 31598-2012 (соответствующем EN 285:1996) [6]. В предшественниках только пункты немного отличаются от редакции 2015 года, но суть остается той же: моментальная разница не должна превышать 2 °C. Но вот в части времени выравнивания или стартового превышения температуры вопросы возникли. Если читать внимательно и подзаголовки разделов, где встречаются эти критерии во всех указанных стандартах, то легко заметить, что все проходит под категорией «термометрические испытания», а также всюду фигурирует т.н. тестовая упаковка. Вот эта самая «тестовая упаковка» детально описана как раз в EN 285 и его производных – предтечах в той или иной редакции, и касаются эти критерии только этой самой «тестовой упаковки»! Забегая наперед, необходимо отметить, что критерий по сухости загрузки тоже выводится с ее участием, а не вообще. На практике только в изложении вышеупомянутых британских коллег автор узнал

о том, что кто-то в рутине, в принципе, проводит испытания с «тестовой упаковкой» наряду с квалификацией реальных загрузок в рамках PQ. При этом те же британские коллеги указали, что если не делать термометрические испытания с «тестовой упаковкой» (не забываем, по тексту стандарта есть указание в части *small load* и *full load*, т.е. малая загрузка и полная загрузка), то нет смысла даже начинать общение с регулятором калибра MHRA. Другое дело, что коллеги с континентальной Европы, напротив, указали на безупречный опыт общения, скажем, с FDA при работе исключительно с реальными загрузками. И тут тоже есть своя правда. Ведь лучшие, на мой взгляд, документы в части разработки и валидации циклов стерилизации – это технические отчеты PDA [13], [14], в которых очень подробно расписаны нюансы разработки цикла, указано детально, что датчики, естественно, нужно располагать на PQ **внутри загрузки** (*heat penetration*), хотя **наряду с этим** можно измерять и температуру между элементами загрузки (*heat distribution*). Это, как правило, представляет достаточно большую проблему на местах, но благо есть позитивные примеры, когда разработчик валидационного оборудования демонстрирует такие решения заранее, см. рис. 3.

Расположение датчиков именно внутри элементов загрузки (без соприкосновения со стенками контейнеров) – это действительно важный аспект для корректной оценки успешности цикла стерилизации. Автор не напрасно выделил решения именно компании Ellab, поскольку сам на практике провел не один год, нелегко решая вопросы, как завести термодары в ампулу 1 мл, при этом не нарушив критическим образом герметичность, поскольку количество раствора по оконча-

нии стерилизации при нарушенной герметичности может не равняться исходному, и, соответственно, результаты сложно интерпретировать (стерилизацию чего изучали в итоге).

Также можно отметить некоторую двойственность в отношении величины F_0 , которая хоть и присутствует в глоссарии ГОСТ 17665-1-2016, хоть и вводится ее понятие в фармакопеях (п.5.1.5) [3], [2], [1], все же остается некоторая недосказанность. Непонятно, если эта модель считается приемлемой, то зачем нам явные указания, как бы, «121 °C и 15 мин» – это же избыточное воздействие! Согласно математической модели процесса стерилизации влажным жаром, детально изложенной в PDA TR No. 1 п. 4.1.1.1 [13], если задаться величиной $D = 1$ мин, $a z = 10$ °C, то получим величину $F_0 = 12$ мин, гарантирующую снижение количества жизнеспособных микроорганизмов на 12 порядков:

$$F_0 = D_{121} \times (\text{Log } N_0 - \text{Log } N_f) = 1,0 \text{ мин} \times (\text{Log } 10^6 - \text{Log } 10^{-6}) = 12 \text{ мин}$$

В этом же месте по тексту указано, что в Европейской фармакопее [3] принят режим 121 °C и 15 мин. История вопроса очень проста: 12 мин «не вполне круглое число», предлагается «набросить запас». Вот с тех пор европейцы (и все, кто разделяет их подход) «верят» в 15 мин, а американцы «верят» в F_0 , при этом резонно добавляя, что редко когда величина D_{121} для естественной бионагрузки превышает 0,5 мин. При этом нужно обратить внимание на то, что, согласно дереву решений в части стерилизации от ЕМА [9], первый предпочтительный выбор – это именно программа «121 °C и 15 мин»,

а второй шаг – $F_0 = 8$ мин (это означает, что фактически цикл будет длиться еще меньше).

Следует заметить, что когда мы перешли к конкретным режимам и загрузкам, мы ни разу не вспомнили о «тестовой упаковке». Все правильно, о ней ни разу не упоминается и по тексту технических отчетов PDA. Тут можно себе сделать следующее суждение. Дело в том, что «тестовая упаковка» нам полезна в случае, если мы хотим сделать формальное заключение по самому оборудованию (соответствует ли стерилизатор EN 285, в принципе), и/или мы еще не знаем реальных загрузок, или нам, в принципе, важно понимать, приемлем ли цикл для пористой загрузки в части предварительных импульсов вакуума и конечной стадии сушки. Но если мы имеем совершенно конкретные конфигурации загрузки и первично подобранные режимы, то можем упустить этап «складывания простыней» хотя бы ввиду того, что, по высказыванию Джона Вельборна (John Welbourn, компания CVS), “you will completely lose all your friends”, т.е. «вы полностью потеряете всех своих друзей» – испытание очень трудоемкое, и никто не вызовется вам в нем содействовать на добровольных началах. Кроме того, испытания с реальной загрузкой потом это вовсе не отменяет. Вместе с тем если есть подозрение на то, что цикл разработан недостаточно хорошо и/или вы хотите сформулировать претензию поставщику парового стерилизатора, как бы оборудование не обеспечивает требуемых режимов, тогда все термометрические испытания и испытания по сухости загрузки нужно выполнить в четком соответствии с требованиями



ЭТА КНИГА ВЫЗОВ ДАВАЙТЕ МЕНЯТЬСЯ!

Управление рисками для качества сегодня является одним из необходимых элементов организации и поддержания надлежащего производства и дистрибуции лекарственных средств.

Эта книга не про инструменты, а про то как стандартные подходы превратить в технологию принятия серьезных решений

EN 285, иначе ваши потенциальные претензии могут не принять. Будет указано, что вы или перегрузили камеру, или режим подобран неправильно. С другой стороны, если мы стерилизуем продукцию в конечной упаковке, то при чем тут «простыни»? «Тестовая упаковка» – это наибольший «вызов» нашему паровому стерилизатору в части пористой загрузки, туда труднее всего проникает пар, замещая воздух, и если с «тестовой упаковкой» все хорошо, то, скорее всего, и с загрузкой тоже все будет хорошо. Но тут действительно возникает соблазн сразу перейти к реальной загрузке. А в случае если это стерилизация в конечной упаковке жидких продуктов, то целесообразнее сразу начать разработку цикла с реальной загрузкой.

Тем не менее, по совокупности вышеизложенного, конечное решение, как это часто происходит в области GMP, за конечным пользователем. Тот же PDA TR No. 48 дает очень обширную главу по разработке цикла стерилизации, держа в фокусе именно реальную загрузку (приводится недостаточное проникновение пара в фильтроэлемент – как пример пористой загрузки), а также дает подробные указания в каком направлении двигаться при разработке циклов при получении таких характеристик.

В данной статье автор описал этот вопрос в надежде на то, что эта информация окажется полезной читателю на практике.

Литература

1. Державна фармакопея України, видання 2, 2016.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь, издание II, 2013, 2016.
3. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition.
4. ГОСТ Р ИСО 17665-1- 2016 «Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий».
5. ГОСТ Р 56893 «Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 2. Руководство по применению ИСО 17665-1».
6. ГОСТ 31598-2012 «Большие паровые стерилизаторы. Общие технические требования и методы испытаний».
7. EN 285:2006+A2 Sterilization -- Steam sterilizers – Large sterilizers.
8. EN 285:2015 Sterilization – Steam sterilizers – Large sterilizers.
9. CPMP/QWP/054/98 Decision trees for the selection of sterilization methods.
10. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916 от 14 июня 2013 года «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств».
11. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
12. ТКП 030-2017 (02040) Надлежащая производственная практика.
13. PDA Technical Report No. 1 Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control, 2007.
14. PDA Technical Report No. 48 Moist Heat Sterilizer Systems: Design, Commissioning, Operation, Qualification and Maintenance, 2010.
15. http://www.ksapharma.com/ksa/wp-content/uploads/2014/12/The_derivation_of_physical_steam_quality_test_limits1.pdf.
16. Стерилизация влажным жаром. Основные противоречия в регламентирующей документации. А. Белинский. Чистые помещения и технологические среды, №2-2017, с. 62–70. ■



наглядно
Примеры наилучших практик
профессионально

Профессионально
Примеры наилучших практик
наглядно

Если валидация кажется безумием, скорее познакомьтесь с опытом международных фармацевтических компаний и регуляторных органов ЕС/США

Книга предназначена для разработчиков лекарственных средств, аналитиков Отдела контроля качества, менеджеров по регистрации, представителей регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств, а также для преподавателей и студентов высших учебных заведений

Издатель: Группа компаний ВИАЛЕК



В продаже 1 октября 2013 года

www.vialek.ru