

# СТЕРИЛИЗАЦИЯ ВЛАЖНЫМ ЖАРОМ. Основные противоречия в регламентирующей документации

Белинский А.Г.

Начальник отдела валидации  
ООО «ЛабПромИнжиниринг»  
www.lpi.by

Зачастую в валидационной практике возникают сложности, обусловленные противоречиями, изложенными в одновременно действующих регламентирующих документах. Часто это связано с неравномерным вектором развития нормативных баз в наших странах. Так, в частности, Государственные Фармакопеи Украины [1] или Республики Беларусь [2] согласуются (с определённым временным смещением) с актуальными редакциями Европейской Фармакопеи (EP) [3], Государственная Фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ XIII) [4] имеет отличные от европейской структуру и содержание. Вместе с тем, национальные стандарты Украины и Республики Беларусь в отношении стерилизации влажным жаром до сих пор адресуются к стандарту ISO 11134 [5], который отменен в 2006-м году и заменён его новейшей версией ISO 17665-1 [9] (попутно упразднив и ещё один медицинский «стерилизационный» стандарт 13683 [14]). В Российской Федерации аналогичная замена выполнена в 2017-м году. Кроме того, только Российская Федерация имплементировала европейский стандарт EN 285 Sterilization – Steam sterilizers – Large sterilizers в отношении больших паровых стерилизаторов и методов их испытаний (никакие Фармакопеи или cGMP не опишут детально, как валидировать стерилизатор). Однако при этом российский вариант стандарта EN 285 адресует к... его европейской версии 1996-го года [15]. В настоящее время сам европейский стандарт EN 285 пережил уже две новых редакции – в 2006-м с дополнением в 2009-м [16] и в 2015-м [17].

К чему это нагромождение фактов? К тому, что в результате, если выполнить современный мгновенный срез требований в отношении процесса стерилизации (сосредоточимся только на стерилизации влажным жаром), то мы окажемся не в состоянии корректно сформулировать критерии приемлемости в рамках валидации стерилизаторов. Сразу же оговорюсь, чтобы не привнести ещё и в рамках настоящей статьи терминологическое жонглирование. В отношении стерилизации и стерилизаторов предложу использовать более общее понятие «валидация», понимая, что собственно к оборудованию применим термин «квалификация», а применительно к процессу – именно «валидация процесса стерилизации». Делаю это намеренно, т.к. не сталкивался на практике с ситуацией, чтобы «валидация процесса стерилизации» осуществлялась бы в отрыве от конкретного стерилизатора.

Предлагаю пойти синхронно, отталкиваясь от документов «одного ранга», но в разных странах. И так, фармакопеи. В Европейской Фармакопее 9.2 хоть и задекларированы некоторые изменения в разделах 5.1.1, 5.1.2 и 5.1.6, всё же остался без изменения пункт 5.1.5 в отношении концепции применения  $F_0$ , определение которой отсутствует как класс в ГФ РФ XIII, где в отношении стерилизации существует своя статья – ОФС.1.1.0016.15. Причем термин «уровень обеспечения стерильности» (УОС (англ. SAL – sterility assurance level)) присутствует в российском издании и точно также принимается как  $10^{-6}$ , а вот формулировка режимов стерилизации отличается. В Европейской Фармакопее это 121 °C 15 минут, а вот в ГФ РФ XIII – «120–122 °C под давлением 120 кПа» и «130–132 °C под давлением 200 кПа». Стандартным временным интервалом назван интервал 8-15 минут. Вместе с тем в EP требования читают именно как «не менее 121 °C» и «не менее 15 минут». См. также проект документа [18]. Что сие означает в результате? То, что «стерилизация» в определении ГФ РФ XIII не будет являться таковой в определении EP. Да, конечно, по дереву решений ЕМА [19] в отношении выбора режима стерилизации российские режимы 120–122 °C вполне могут обеспечить  $F_0 \geq 8$  мин, вместе с тем, само понятие  $F_0$  в самой ГФ РФ XIII отсутствует. Зато оно вводится в российском ГОСТ Р ИСО 17665-1. Равно как в нём же и в российской реинкарнации EN 285 (ГОСТ 31598-2012 «Большие паровые стерилизаторы. Общие технические требования и методы испытаний») вводится понятие «полоса стерилизации», подразумевая то, что это всегда «плюс 3°K от нижней границы». Т.е. если речь ведем о номинальной температуре 121 °C, то полоса – это 121–124 °C (что, кстати, технически проще поддерживать, чем «полосу» в 2 °C согласно ГФ РФ XIII). Аналогично, если номинальная температура – 134 °C, то полоса – это 134–137 °C и т.п.

В принципе, статья ОФС.1.1.0016.15 сформулирована достаточно «лояльно», есть формулировка следующего вида: «Допускаются другие сочетания времени и температуры, если предварительно доказано, что выбранный режим стерилизации обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень гибели микроорганизмов». Вот тут, конечно, возникает вопрос – предварительным доказательством будет считаться российским регулятором расчет значения  $F_0$ ? Или нужно будет доказывать приемлемость формально отличного европейского режима 121–124 °C и 15 минут

испытаниями с биоагрзукой? Если нельзя сослаться при этом доказательстве на EP, можно ли будет сослаться на вполне российский ГОСТ Р ИСО 17665-1 «Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий», который действует с марта 2017 года?

Ведь если не предпринимать никаких дополнительных шагов для «сглаживания» этих противоречий и постараться удовлетворить всем требованиям одновременно действующих документов, то можно загнать себя в глухой угол.

Уверяю читателей, хотя многие профессионалы и не нуждаются в таком уверении, поскольку сами могут сделать такой очевидный вывод – разработать цикл с таким прецизионным поддержанием, как на рис. 1 (обеспечив «общий интервал»), далеко не всегда получится. Не любое оборудование в принципе на такое способно, да и не любая загрузка может быть простерилизована в полосе шириной в 1°C. И это не мудрено, т.к. общие требования к такому оборудованию на основании EN 285 сформулированы шире.

Если рассматривать Украину или Республику Беларусь, то тут навскидку ситуация несколько проще в плане корреляции национальных фармакопей с EP. Однако помимо национальных фармакопей, как уже упоминалось выше, действующими документами в этих странах являются национальные версии стандарта ISO 11134 [7][8], международный оригинал которого упразднен в 2006 в пользу ISO 17665 (дополненный впоследствии второй [10] и третьей частями [11]).

На самом деле кардинальных отличий не так уже и много – всюду есть и понятие «полосы стерилизации», « $F_0$  величины». Просто серия современных стандартов, конечно, детальнее.

Отличия более значимые для случая украинской и белорусской законодательной базы – это отсутствие национальных аналогов EN 285. Причем в случае Республики Беларусь в части валидации есть возможность сослаться на хоть во многом и устаревший, но всё же действующий ТКП 433-2012 «Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств» [20], где описано как именно проводить валидацию процесса стерилизации. Если речь вести о качества пара, опять-таки, более подробная информация по этому поводу есть в белорусском ТКП 199-2009 «Производство лекарственных средств. Порядок подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов» [21], а вот у украинских коллег в распоряжении имеется только национальный стандарт ДСТУ ISO 11134. Конечно, никто не запрещает читать технические отчеты PDA [25][26] – на мой взгляд – лучшие практики рекомендательного характера на этот счет. Но у национальных регуляторов могут возникнуть вопросы именно их юридической значимости.

Для чего автор столь детально «просеивает», казалось бы, второстепенные нюансы. Дело в том, что совершенно не хочется тратить время на контрпродуктивные диалоги в рамках инспекционных аудитов. При этом четко отдавая себе отчет в том, что аудиторы качественно подразделяются на две категории – представители регулятора и представители контрактора.

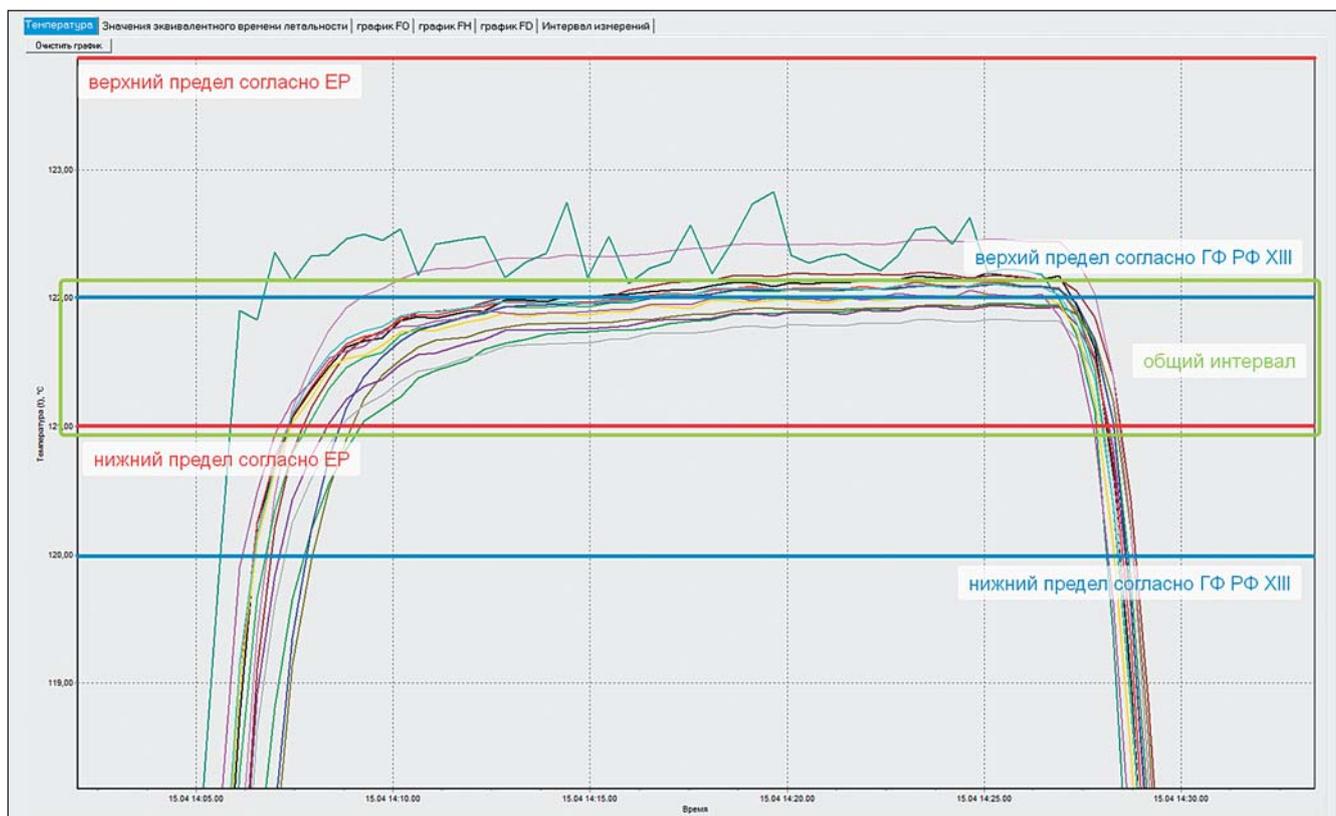


Рис. 1. Наложение стандартных режимов стерилизации EP и ГФ РФ XIII



У меня вопрос в этой связи – согласно нормативной базы Российской Федерации – если температура не управляется по сливу, такой стерилизатор будет забракован? В связи с вышеизложенным, далеко не всякий стерилизатор будет это обеспечивать. Скажу более, если привязываться к редакции EN 285:2015 – там уже нет даже схематического обозначения, где именно располагать датчики температуры. Исчез даже намек на слив. В силе остались лишь требования не совмещать контроль/индикацию и регистрацию.

А вот обратный пример: ГОСТ 31598-2012 в своем пункте 18.1.1.3 регламентирует использование трех контрольных датчиков. Вряд ли зарубежных аудиторов устроит валидация процесса стерилизации, выполненная с использованием трех датчиков – сразу отмечу. Даже если один из них располагать в сливе. В аналогичных пунктах (16.1.2.3) EN 285:2006 и EN 285:2015

таких датчиков требуется уже минимум семь. Не говоря уже о том, что на практике это больше будет определяться загрузкой, и для надежного доказательства стерилизации во всём объеме число датчиков может быть ещё больше.

Это только некоторые «результативные» отличия, казалось бы, одного и того же по смыслу стандарта, но в разных редакциях.

По ISO 17665 в различных его частях и редакциях тоже картина наблюдается достаточно пестрая:

Тут отмечу только одну особенность. Как менялись (см. рис. 3) международные стандарты указанной серии. Первая часть вышла 2006-м году [9], вторая часть – в 2009-м [10] и повествовала, как это часто случается, о том, как пользоваться частью первой. В 2013-м году вышла третья часть [11], но пока не будем её касаться, т.к. она сквозь призму нашего рассмотрения является

Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь

RU EN

**Национальный фонд**  
технических нормативных правовых актов Республики Беларусь

О фонде Услуги Контакты

Поиск: 17665 Найти

Технические нормативные правовые акты Международные и региональные документы Тематические перечни

Каталог международных и региональных документов

✓ Стандарты Международной организации по стандартизации ISO (3) ✓ Стандарты Европейского комитета по стандартизации CEN (2)  
✓ Национальные стандарты Российской Федерации (2) ✓ Всего (7)

**Результаты поиска / Найдено записей: 7**

Обозначение/технологический номер	Наименование	Дата введения	Срок действия	Состояние
<a href="#">CEN ISO/TS 17665-2:2009</a>	Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация влажным жаром. Часть 2. Руководство по применению ISO 17665-1	15.01.2009		Введен впер
<a href="#">EN ISO 17665-1:2006</a>	Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий	01.08.2006		Взамен
<a href="#">ISO 17665-1:2006</a>	Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий	15.08.2006		Взамен
<a href="#">ISO/TS 17665-2:2009</a>	Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 2. Руководство по применению ISO 17665-1	15.01.2009		Введен впер
<a href="#">ISO/TS 17665-3:2013</a>	Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 3. Руководство по отнесению медицинского изделия к семейству продукции и категории обработки для стерилизации паром	15.04.2013		Введен впер
<a href="#">ГОСТ Р 56893-2016/ISO/TS 17665-2:2009</a>	Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 2. Руководство по применению ИСО 17665-1	01.03.2017		Введен впер
<a href="#">ГОСТ Р ИСО 17665-1-2016</a>	Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий	01.03.2017		Взамен

50 Страница 1 из 1 Отображается с 1 по 7 из 7 записей

Рис. 3. Различные редакции стандартов серии ISO 17665

второстепенной по сути. В Российской Федерации первые две части стали действующими в марте этого года. Единственное, что я не вполне понимаю, зачем первая часть прямо содержит номер 17665-1 [12], и вы можете легко обнаружить его статус по российской базе стандартов, а вот вторая часть издана как ГОСТ Р 56893 [13], что несколько усложняет поиск, т.к. по сути это ISO 17665-2. Но в конечном счете это малозначительно. Куда существенней, что это – единственный действующий стандарт в Российской Федерации, где вводится определение  $F_0$  значения (взамен ГОСТ Р ИСО 11134-2000 [6]).

В завершение хотелось бы отметить, что это далеко не единственный пример вот таких разночтений. Сам я люблю их жаргонно классифицировать как разночтения «дизайновые, аранжировочные» и разночтения «результативные». В первом случае речь идет о второстепенных аспектах – например, добавлен некий локальный пункт, которого нет в международном варианте стандарта или руководства, но который не противоречит международным требованиям и не влечет за собой существенного изменения объема испытаний или критериев приемлемости. А вот во втором случае, когда разночтения становятся «результативными» – тогда беда. В качестве примера можно привести фармакопейные статьи ЕР и ГФ РФ XIII по воде для инъекций. Уже не будем столь строгими по хронологии и не станем относить к недостаткам недавнее расширение способов получения WFI не только путем дистилляции. В конечном счете это относительно недавнее нововведение и, скорее всего, соответствующие фармстатьи Украины и Республики Беларусь также будут актуализированы в новых редакциях или дополнениях. А вот в действующей ГФ РФ XIII при в целом созвучной статье появился интересный и уникальный пункт, отсутствующий в европейском оригинале – **Хранение и распределение**. Вот его содержание: *«Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации. Хранение воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 °С, в течение не более 1 сут.»*.

Очень бы хотелось спросить у авторов, что же подразумевалось в последнем предложении? Если циркуляция в закольцованных системах распределения WFI при турбулентном режиме, то для чего сформулировано требование «не ниже 85 °С»? Тем более о каких сутках идет речь, если такая циркуляция будет непрерывной? Если все же подразумеваются тупиковые ветки или хранение воды в емкостях – то о какой циркуляции идет речь? Впрочем, это уже тема отдельной статьи.

Смысл стандартизации, по мнению автора, состоит в том, что если вы приобретаете в одной стране болт с типоразмерами M12, то хочется, чтобы к нему и гайка с такими же типоразмерами M12 безусловно подходила и требования к шагу резьбы также были бы комплементарными. Или другой пример – вы можете, конечно, установить свои стандарты беспроводной

связи, отличные от стандарта IEEE 802.11, к примеру, но тогда грех сетовать, что их не будет поддерживать большинство сетевых устройств. Точно так же и в фармацевтической промышленности. Профессионалам, я думаю, все эти нюансы очень хорошо известны – почему же в плане национальных законодательных баз мы часто получаем вот такой вот винегрет и двусмысленность? Хотя каждый по отдельности всё прекрасно понимает. В конечном счете все эти разночтения имеют свою цену и в прямом, денежном выражении. Уверен, что профессионалам по каждому из ключевых направлений не составит труда держать руку на пульсе состояния индустрии в мире и адаптироваться к международным стандартам динамичнее. В особенности, если учитывать, что и технологические решения, исполнение оборудования будет соответствовать именно этим международным стандартам и избыточная адаптация его под «локальные разночтения» контрпродуктивна.

Конечно, порой бывают ситуации, когда напрямую имплементировать требования международного стандарта бывает проблематично, потому что это в состоянии «положить на лопатки» половину отрасли. Но это только в том случае, если требуется существенное переоснащение производства, если очень сильно ужесточились критерии по процессам – например, сюда можно отнести непрерывный мониторинг счетной концентрации частиц в зонах класса А – но, по итогам во всех современных редакциях cGMP (в Приказе № 916 для Российской Федерации [22], Руководстве 42-4.0:2016 [23] для Украины, ТКП-030 [24] для Республики Беларусь) это требование учтено, хотя оно не «удешевляет» производства, но мера сочтена целесообразной для обеспечения стерильных условий. Хотя в подобных случаях, например, при инициативах с Track & trace (сериализация и агрегация) можно задаваться некими переходными периодами, позволяющими промышленности объективно подтянуться под ужесточившиеся требования. Но если такие разночтения безосновательны, зачем опять-таки ограничивать себя? В чем тайный смысл смещения полосы стерилизации или поддержания температуры в сливе в рамках этой полосы при прочих равных условиях?

Напоследок вернемся к классическому определению термина «валидация» – действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная процедура, процесс, оборудование, исходные материалы, деятельность или система действительно приводят к **ожидаемым результатам**. При такой пёстрой картине критериев, какие **результаты** будем **ожидать**, господа? С удовольствием хотел бы начать с этого вопроса внутриотраслевую дискуссию.

## 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. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIII, 2015.

5. ISO 11134:1994 Sterilization of health care products -- Requirements for validation and routine control -- Industrial moist heat sterilization.
6. ГОСТ Р ИСО 11134-2000 «Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом».
7. ДСТУ ISO -11134:2003 «Стерилізація виробів медичної призначеності Вимоги до оцінювання відповідності та поточного контролювання Промислова стерилізація вологим теплом».
8. ГОСТ ИСО 11134-2002 «Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом».
9. ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
10. ISO/TS 17665-2:2009 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1.
11. ISO/TS 17665-3:2013 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 3: Guidance on the designation of a medical device to a product family and processing category for steam sterilization.
12. ГОСТ Р ИСО 17665-1-2016 «Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий».
13. ГОСТ Р 56893 «Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 2. Руководство по применению ИСО 17665-1».
14. ISO 13683:1997 Sterilization of health care products – Requirements for validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities.
15. ГОСТ 31598-2012 «Большие паровые стерилизаторы. Общие технические требования и методы испытаний».
16. EN 285:2006+A2 Sterilization – Steam sterilizers – Large sterilizers.
17. EN 285:2015 Sterilization – Steam sterilizers – Large sterilizers.
18. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 Sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container.
19. CPMP/QWP/054/98 Decision trees for the selection of sterilization methods.
20. ТКП 433-2012 «Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств».
21. ТКП 199-2009 «Производство лекарственных средств. Порядок подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов».
22. Приказ министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916 от 14 июня 2013 года «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств».
23. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
24. ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика.
25. PDA Technical Report No. 1 Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control, 2007.
26. PDA Technical Report No. 48 Moist Heat Sterilizer Systems: Design, Commissioning, Operation, Qualification and Maintenance, 2010. ■



## ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ МОДУЛЬ ФВМ-1206-ЕСА-В00



Низкий уровень шума 36 дБ\*  
Малое энергопотребление 60 Вт\*

\*при скорости потока воздуха в сечении фильтра 0,33 м/с (750 м3/час), измерения шума производились в 1 м от поверхности фильтра

АО „Фильтр“

249855, Калужская обл., Дзержинский район,  
п. Товарково, Промышленный мкр., д. 1

[www.ftov.ru](http://www.ftov.ru)

Тел./факс: (48434) 4-10-10, 4-10-00  
e-mail: [filtr@ftov.ru](mailto:filtr@ftov.ru)