

5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ З МІКРОБІОЛОГІЇ

5.1.1. МЕТОДИ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЗАГАЛЬНИЙ ВСТУП

Стерильність — це відсутність життєздатних мікроорганізмів, що забезпечується ступенем надійності стерилізації, який дорівнює 10^{-6} або менше. Стерильність є критичним показником якості для розмаїття препаратів для застосування у людини або у ветеринарній медицині, які охоплюють (але не обмежуються):

- препарати, вимоги до стерильності яких обумовлені шляхом введення, як-от парентеральні, офтальмологічні та інтрамамарні препарати, деякі препарати для інгаляції, зрошення та внутрішньоматкові препарати;
- препарати, які застосовують на істотно пошкодженій шкірі, наприклад напівтверді препарати для нашкірного застосування.

Досягнення стерильності для кожної одиниці із сукупності одиниць, яких піддавали процесу стерилізації, неможливо ані гарантувати, ані довести. Істотно важливо вивчити вплив обраної процедури стерилізації на лікарський засіб (продукцію) (включно з кінцевим контейнером) для підтвердження її ефективності та збереження цілісності лікарського засобу (продукції), а також провести валідацію процедури до її застосування на практиці. Найменше порушення валідованого процесу стерилізації спричиняє ризик одержання нестерильного або неякісного лікарського засобу (продукції).

Стерильні лікарські засоби (продукцію) готують за належних умов і пакують у придатні контейнери. Рекомендується обирати контейнер, що дає змогу використовувати оптимальний режим стерилізації. Контейнер і закупорювальна система мають забезпечувати збереження стерильності лікарського засобу (продукції) протягом терміну придатності.

Умови процесу стерилізації обирають так, щоб досягти найвищого можливого для лікарського засобу (продукції) ступеня надійності стерилізації, за можливості потрібно обирати процес стерилізації в кінцевому контейнері (кінцева стерилізація). За умови використання повністю валідованого методу кінцевої стерилізації — стерилізації паром (вологим жаром), сухим жаром або іонізувальним випромінюванням, за умови затвердження уповноваженим органом допускається параметричний випуск (випуск серії стерилізованих одиниць на підставі даних про процес стерилізації, а не результатів випробування на стерильність). У тих випадках, коли неможливо здійснити кінцеву стерилізацію, використовують виробництво за асептичних умов або фільтрацію крізь фільтри, здатні затримувати бактерії. За можливості

водночас треба проводити додаткову обробку лікарського засобу (наприклад, нагрівання) у кінцевому контейнері для забезпечення в подальшому ступеня надійності стерилізації.

Вимоги щодо використання біологічних індикаторів для валідації процесу стерилізації наведені в загальній статті (5.1.2).

Ця загальна стаття містить рекомендації щодо умов, валідації та контролю процесу стерилізації. Методи, описані нижче, застосовні переважно для інактивації або усунення бактерій, дріжджових і плісневих грибів. Для біологічних лікарських засобів (продуктів) тваринного походження або одержаних від людини, а також у тих випадках, коли такі матеріали використовують у процесі виробництва, під час валідації виробничого процесу треба довести, що методи, які використовують, придатні для інактивації або усунення будь-яких релевантних вірусних забруднень. Подальші рекомендації наведені в загальній статті «Вірусна безпека» (5.1.7).

Ефективність процесу стерилізації залежить від його природи, умов проведення (наприклад, час, температура, вологість), мікробного забруднення до початку стерилізації та складу лікарського засобу. Процес інактивації мікроорганізмів фізичними або хімічними методами описується експоненціальним законом, отже, завжди існує ймовірність виживання мікроорганізмів у процесі стерилізації.

Ступінь надійності стерилізації (SAL)

У тих випадках, коли це доречно, для методів, наведених нижче, зазначають «ступінь надійності стерилізації», або SAL. SAL процесу стерилізації виражають як ймовірність виживання мікроорганізмів в одиниці продукту, яка була піддана процесу стерилізації. Наприклад, $SAL = 10^{-6}$ означає ймовірність наявності не більше 1 нестерильної одиниці серед 1×10^6 стерилізованих одиниць готового продукту. SAL процесу стерилізації для конкретного лікарського засобу встановлюють під час належного процесу валідації. Мікробне забруднення може бути охарактеризоване числом, видом та стійкістю наявних мікроорганізмів. Отже, мікробіологічний моніторинг і впровадження придатних меж є суттєвим для всіх компонентів стерильних препаратів. Заходи, що сприяють зменшенню мікробного забруднення, наприклад фільтрація до стерилізації, суттєво впливають на надійність стерилізації. Склад лікарського засобу може впливати на властивості мікроорганізмів, які містяться в лікарському засобі, що так само може впливати на ефективність процесу стерилізації. Прикладами чинників, які можуть впливати на стійкість мікроорганізмів, є активність води (AW), значення рН і наявність компонентів із антимікробною активністю. Активність води або склад лікарського засобу (зокрема, наявність поживних речовин — нутрієнтів) може впливати на