

склад лікарського засобу (зокрема, наявність поживних речовин — нутрієнтів) може впливати на

бактерії використовують суспензію бактеріальних вегетативних клітин.

### 5.1.2 БІОЛОГІЧНІ ІНДИКАТОРИ ТА СУПУТНІ МІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ВИРОБНИЦТВІ СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

#### 1. ВСТУП

У цій статті описане використання біологічних індикаторів, яке стосується кінцевої стерилізації та відповідних споріднених процесів стерилізації, тобто процесів стерилізації об'єктів, що безпосередньо контактують із кінцевим стерилізованим лікарським засобом (продукцією). Використання біологічних індикаторів для валідації інших, не кінцевих процесів стерилізації є поза межами цієї загальної статті.

Біологічні індикатори є тест-системами, які містять життєздатні мікроорганізми (зазвичай спори бактерій), що забезпечують визначені випробування для перевірки потрібної ефективності визначеного процесу стерилізації.

Біологічні індикатори призначені для розробки й валідації процесів стерилізації та не призначені для поточного (рутинного) контролю, якщо інше не зазначене в цій загальній статті.

Придатність процесу стерилізації та біологічних індикаторів може бути доведена з використанням менш жорстких умов стерилізації, за яких буде показане збереження життєздатності невеликої частини мікроорганізмів у біологічному індикаторі. Але за умови використання валідованого процесу стерилізації не має бути мікроорганізмів, які зберігають життєздатність (див. розділ 3-1-2).

Спори бактерій є стійкими формами життя, їх можна виготовляти й стандартизувати, а також зберігати протягом значних періодів часу за належних умов.

Комерційно доступні біологічні індикатори зазвичай містять стандартизовану популяцію спор придатних бактерій. У разі відсутності комерційних біологічних індикаторів можуть бути використані спеціально виготовлені індикатори для характеристики стерилізаційного ефекту в лікарському засобі (продукції) або у важкодоступному для стериліанта (стерилізувального агента) місці. Такі біологічні індикатори можуть бути приготовані нанесенням стандартизованої суспензії спор на поверхню або всередину об'єкта або продукту, який піддають стерилізації; такі дії можуть призвести до зміни характеристик біологічного індикатора.

Якщо в процесі виробництва за асептичних умов на стадії стерилізації використовують стерилізаційні фільтри, для підтвердження їх здатності утримувати

## 2. БІОЛОГІЧНІ ІНДИКАТОРИ ПРОЦЕСУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Як описано в загальній статті (5.1.1), ефективність процесу стерилізації залежить від великої кількості чинників (крім фізичних параметрів стерилізації), які можуть охоплювати число та стійкість забруднювальних мікроорганізмів, проникнення стериліанта (стерилізувального агента), час, температуру, концентрацію, рН, вміст вологи й хімічний склад лікарського засобу або об'єкта, що стерилізується, але не обов'язково обмежується ними.

Для валідації процесу стерилізації обирають фізичні умови, за яких очікується стерилізація об'єктів у завантажених з досягненням рівня надійності стерилізації (SAL) не більше  $10^{-6}$ , як описано в загальній статті (5.1.1). Під час валідації процесу за фізичними параметрами доводять, що ці умови рівномірно досягаються в усіх частинах та місцях завантаження. Метою валідації за біологічними параметрами є доведення кореляції між прогнозованим ефектом фізичних умов, які використовують під час процесу, і спостережуваним біологічним впливом на біологічні індикатори. Використання параметрів процесу, для яких доведено забезпечення потрібного біологічного ефекту, забезпечить стерильність отриманої продукції (лікарського засобу) під час поточної стерилізації.

Вибір біологічного індикатора залежить від:

- природи стерилізувального агента (наприклад, тепло, газ або випромінювання);
- очікуваної ефективності обробки (наприклад, значення  $F_{phys}$ , обчислене на підставі параметрів процесу);
- умов проведення процесу (наприклад, температура, час, відносна вологість, концентрація газу, доза випромінювання);
- характеристик фармацевтичної продукції або об'єкта (наприклад, лікарський засіб у кінцевому контейнері, пакувальні матеріали, приладдя, як наприклад трубки або насоси), який стерилізують.

Під час розробки процесу стерилізації потрібно оцінити завантаження та продукцію для визначення найважчої для стерилізації позиції (наприклад, холодні точки, поверхня поділу контейнер — закупорювальний засіб, важкодоступні для проникнення стерилізувального місця). Під час вибору оптимального біологічного випробування процесу стерилізації потрібно здійснити якомога точне моделювання умов у найважчому для стерилізації положенні завантаження та розміщення продукції.

Відомо, що в спор, інокульованих всередину продукції або на поверхню, й у комерційних біологічних індикаторів реакція на умови стерилізації відрізняється. У таких випадках комерційні біологічні інди-