

1 – ФГАОУ ВПО  
«Северо-Восточный  
федеральный университет»  
(СВФУ) 677000, Россия,  
Республика Саха (Якутия),  
г. Якутск, ул. Белинского, 58

1 – Federal State  
Autonomous Educational  
Institution of Higher  
Professional Education  
«North-Eastern Federal  
University» (NEFU), 58,  
Belinsky str., Yakutsk,  
Sakha Republic, 677000,  
Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: J027025AA@yandex.ru

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПРОЦЕССА СТЕРИЛИЗАЦИИ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Я.И. Абрамова<sup>1\*</sup>, В.С. Чучалин<sup>1</sup>, А.А. Кузьмина<sup>1</sup>, С.М. Тарабукина<sup>1</sup>

**Резюме.** Статья посвящена вопросам контроля температурного режима стерилизации при производстве инфузионных растворов. Приводится описание эксперимента по анализу равномерности распределения температурного поля на трех уровнях камеры парового стерилизатора GEC 91425AR-2, рассчитаны и построены статистические карты Шухарта, позволяющие определить стабильность и управляемость технологического процесса стерилизации по температуре, рассчитан индекс возможности процесса.

**Ключевые слова:** контроль температуры стерилизации, статистические карты Шухарта.

### EVALUATION OF THE STERILIZATION PROCESS STABILITY FOR INFUSIONS

Ya.I. Abramova<sup>1\*</sup>, V.S. Chuchalin<sup>1</sup>, A.A. Kuzmina<sup>1</sup>, S.M. Tarabukina<sup>1</sup>

**Abstract.** The article is concerned to control temperature setting sterilization in the manufacture of infusion solution. The description of the experiment in the analysis of uniformity of temperature distribution at three levels of camera sterilizer GEC 91425AR-2, designed and constructed statistical Shewhart charts, for determining the stability and controllability of the process sterilization temperature, calculated capability index of process.

**Keywords:** sterilization temperature monitoring, statistical Shewhart charts.

## ВВЕДЕНИЕ

К инфузионным лекарственным средствам предъявляют повышенные требования вследствие высокого риска негативного влияния на пациента при их применении. Гарантией безопасности таких препаратов является строгое соблюдение норм, регламентирующих условия их производства, включая контроль всех параметров технологического процесса. Важнейшим параметром, обеспечивающим стерильность готового продукта, является температурный режим стерилизации. Его физический контроль осуществляется с помощью средств измерения температуры (термометров, термопар), давления (манометров, мановакууметров) и времени (таймеров) [1]. При этом время связано со скоростью передачи тепла и достижением заданных значений температуры во всех точках объема стерилизуемого объекта. Современные стерилизаторы, как правило, оснащены автоматическими записывающими устройствами, фиксирующими отдельные параметры каждого цикла стерилизации (длительность временных интервалов, значения температуры и давления) [2].

Температурное поле в стерилизационных камерах современных стерилизаторов должно быть однородно (различие температур менее одного градуса), однако реальные условия и экспериментальные данные не позволяют с уверенностью утверждать,

что все точки объема стерилизационной камеры прогреваются одинаково [3].

Цель работы заключалась в определении характера распределения требуемой температуры на трех уровнях рабочего пространства стерилизатора (верхнем, среднем, нижнем) и определении степени управляемости производственного процесса стерилизации инфузионных растворов с помощью статистических карт Шухарта. Заполнение контрольных карт процесса является наиболее простым методом систематизации данных, структурирования работы и облегчения принятия решений. Вспомогательные статистические методы, применяемые при этом, позволяют более эффективно оценивать значимость показателей и принимать решения, необходимые для правильной корректировки используемого режима [4].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стерилизатор типа GEC 91425AR-2 (Getinge, Швеция), используемый в ГУП «Сахамедпром» (г. Якутск), представляет собой аппарат проходного типа с объемом камеры 3600 л и предназначен для стерилизации жидкостей в герметичных стеклянных или пластиковых контейнерах, выдерживающих обливание водой.

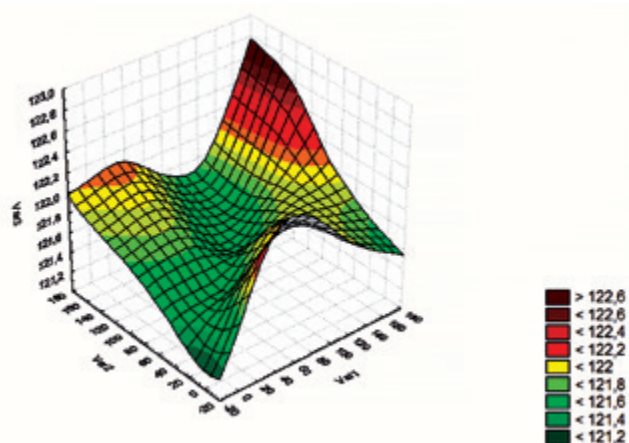
Контроль температурного параметра режима работы парового стерилизатора проводился с использованием термометров ртутных стеклянных максимальных типа СП-83 с диапазоном измерения от +20 до

+220 °С (ТУ 25-1102.016-82). Кроме того, в работе были использованы температурные значения, регистрируемые термодатчиками самого стерилизатора, расположенными внутри камеры, на основании которых были построены статистические карты Шухарта: карты среднего ( $\bar{X}$ ) и размахов (R).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы STATISTICA (Ver.8.0), StatSoft Inc. (США), результаты измерений подвергали дисперсионному анализу, который является общепризнанным инструментом для оценки и выявления различий, имеющихся среди нескольких групп экспериментальных данных, сравнение дисперсий проводили с помощью критерия Фишера (F-критерий) [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было экспериментально подтверждено достижение требуемой температуры в стерилизаторе и определен ее допустимый разброс в различных точках рабочего пространства стерилизатора с помощью химического (термотестами) и физического (термодатчиками самого стерилизатора) методов (рисунок 1) [6].



**Рисунок 1.** Распределение температуры в стерилизационной камере

Для сравнения однородности температур на трех уровнях стерилизационной камеры были использованы данные, полученные при измерении температуры термометрами ртутными максимальными. Термометры были пронумерованы и размещены в контрольных точках на трех различных уровнях камеры парового стерилизатора в соответствии со схемой (рисунок 2).

По окончании цикла стерилизации показания максимальных термометров были зарегистрированы и сопоставлены между собой и с номинальной температурой стерилизации (рисунок 3).

Вариации по трем уровням составили 0,51; 0,93; 0,51 при среднем значении по всем группам 121,79 °С.

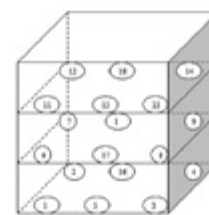
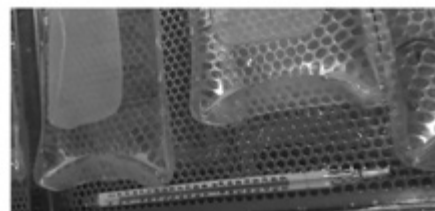
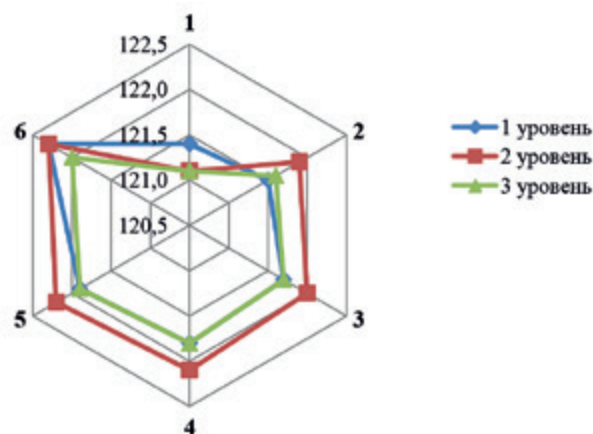


Схема расположения



Термометры в процессе проверки температуры

**Рисунок 2.** Схема локализации термометров в стерилизационной камере



**Рисунок 3.** Значения средних температур на каждом из трех уровней стерилизационной камеры

Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимых различий между значениями, что позволяет сделать вывод о равномерном распределении температуры на трех уровнях внутри самой стерилизационной камеры (таблица 1).

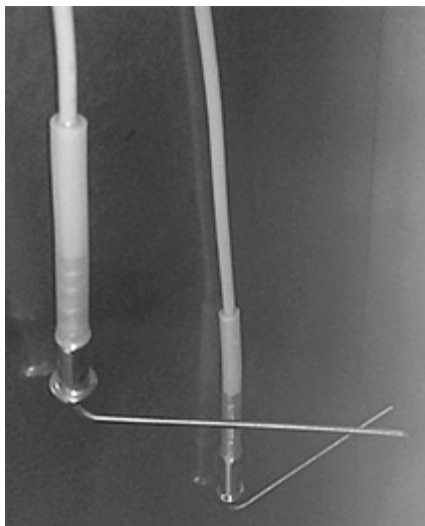
**Таблица 1.**

**Дисперсионный анализ результатов испытания (сравнение температур на трех уровнях стерилизатора)**

SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	Df Error	MS Error	F <sub>эксп</sub>	P
0,1944	2	0,0972	1,9550	15	0,1303	0,7459	0,491

**Примечание:** SS Effect – мера факториальной изменчивости; df Effect – число степеней свободы факториальной изменчивости; MS Effect – дисперсия факториальной изменчивости; SS Error – мера остаточной изменчивости; df Error – число степеней свободы остаточной изменчивости; MS Error – дисперсия остаточной изменчивости; F – критерий Фишера, F<sub>табл</sub> – 3,68; p – уровень значимости ( $\alpha=0,05$ ).

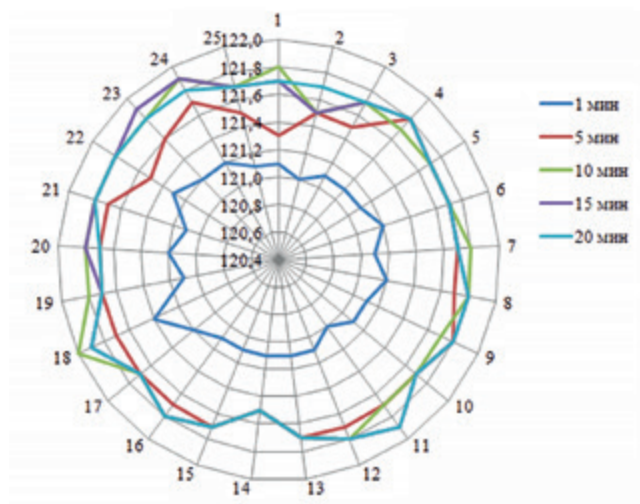
Системой **PACS** (Programmable Autoclave Control System – программируемая система управления автоклавом) в процессе стерилизации инфузионных растворов регистрируется четыре значения температуры: внутренней поверхности камеры, внутренней среды камеры и двух датчиков загрузок (на среднем уровне входа и выхода продукции из камеры) (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Термодатчики загрузок стерилизатора GEC 91425AR-2

Для объективной оценки сняли показатели температуры, регистрируемые термодатчиком внутри камеры, с графиков стерилизации растворов натрия хлорида 0,9% – 200,0 мл, на 1, 5, 10, 15, 20-й мин стерилизации в 25 однородных сериях (объем серии 2300 контейнеров), изготовленных в течение первого полугодия 2014 года в ГУП «Сахамедпром», г. Якутск (рисунок 5).

Далее на основании полученных данных построены контрольные X- и R-карты Шухарта (рисунки

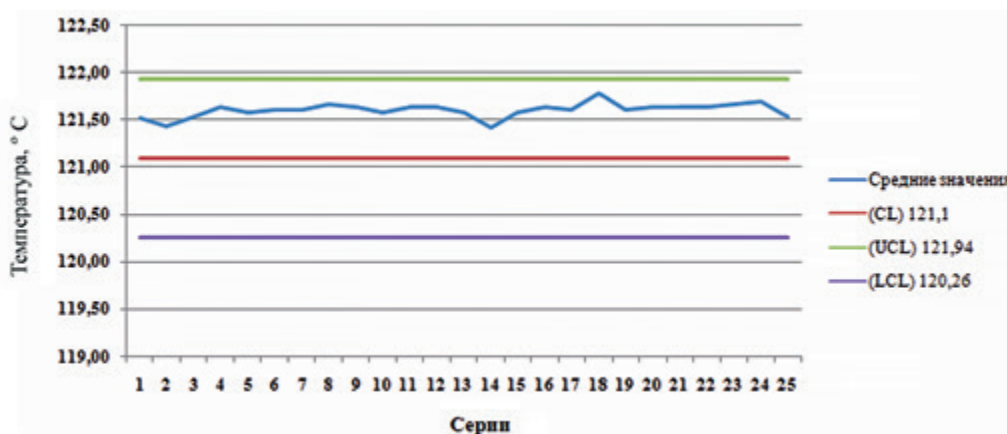


**Рисунок 5.** Варьирование значения температуры стерилизации в течение 25 циклов

6, 7). Для каждой из 25 подгрупп определили следующие характеристики: среднее арифметическое подгруппы  $\bar{X}$  и размах подгруппы  $R$ , а также выборочное стандартное отклонение  $S$ . Поскольку карта Шухарта представляет график значений определенных характеристик подгрупп в зависимости от их номеров, она имеет центральную линию (CL), соответствующую эталонному значению характеристики (в нашем случае это 121,1 °C), и две статистически определяемые контрольные границы относительно центральной линии, которые называются верхней контрольной границей (UCL) – 121,94 °C и нижней контрольной границей (LCL) – 120,26 °C (при  $\sigma=0,28$ ) [4].

На графике видно, что уровень регистрируемой температуры не выходит за пределы допустимых границ, однако находится выше средней линии.

Для R-карты центральная линия CL – 0,651, UCL – 1,377, LCL отсутствует, так как  $n < 7$ ,  $n$  – число выборочных наблюдений подгруппы (в нашем случае – 5).



**Рисунок 6.** Статистическая X-карта Шухарта

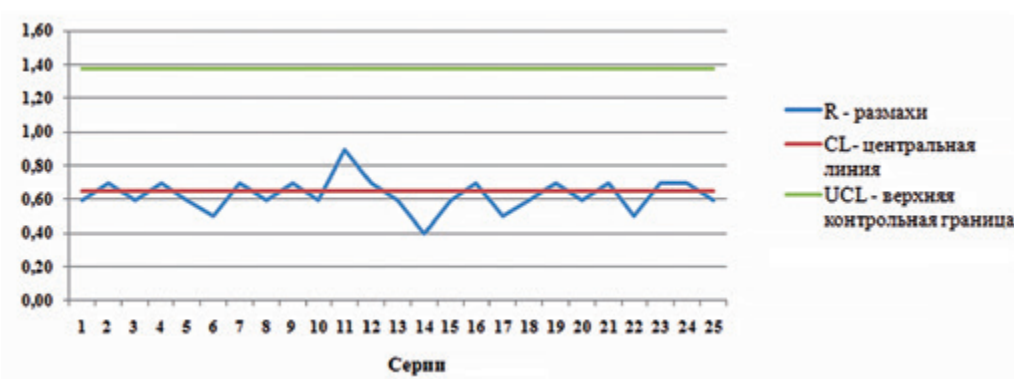


Рисунок 7. Статистическая R-карта Шухарта

Анализ R-карты также показал, что процесс находится в состоянии статистической управляемости.

Определение индекса возможности процесса PCI (Process Capability Index) проводили по формуле:

$$PCI = \frac{UCL - LTL}{6\sigma}$$

где  $UCL$  – верхняя контрольная граница, °C;  $LTL$  – нижняя контрольная граница, °C;  $\sigma$  – оцененное внутригрупповое стандартное отклонение процесса.

$$\sigma = \frac{0,632}{2,326} = 0,2715943,$$

$$PCI = \frac{121,94 - 120,26}{6 \cdot 0,2715943} = 1,031.$$

Поскольку PCI больше 1, то возможности процесса можно считать приемлемыми, т.е. процесс находится в статистически управляемом состоянии. Однако, учитывая, что все точки на X-карте расположены выше средней линии, необходима незначительная корректировка температурного режима.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Управление качеством выпускаемой продукции, обеспечение и гарантии ее соответствия регламентированным параметрам обеспечиваются стабильностью технологического процесса. Проведенные исследования позволили получить объективные доказательства соответствия параметров процесса стерилизации – постоянства температуры в процессе стерилизации на уровне 121,1 °C и равномерного распределения температуры в различных точках рабочего пространства стерилизатора GEC 91425AR-2 – в ГУП «Сахамедпром» (г. Якутск) при производстве инфузионных лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А.Е. Федотов. Производство стерильных лекарственных средств. – М.: АСИНКОМ, 2012. 400 с.
2. Стерилизатор GetingeGEC 91425 AR-2. Руководство по эксплуатации.
3. А.М. Ершов, В.А. Гроховский, А.А. Маслов, А.В. Власов, А.В. Кайченев. Исследование влияния неоднородности температурного поля при продувке стерилизационной камеры автоклава на различие стерилизующих эффектов в банках // Вестник МГТУ. 2009. Т. 12. № 1. С. 52–57.
4. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91). Статистические методы. Контрольные карты Шухарта. Утв. постановлением Госстандарта России от 15 апреля 1999 г. № 127.
5. О.Ю. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2010. 312 с.
6. Я.И. Абрамова, В.С. Чучалин, В.А. Братчикова. Контроль параметров температурного режима стерилизации // Новая наука: опыт, традиции, инновации. Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции (24 ноября 2015 г. г. Стерлитамак). – Стерлитамак: РИЦ АМИ, 2015. С. 124–126.