ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 20857— 2016

Стерилизация медицинской продукции

ГОРЯЧИЙ ВОЗДУХ

Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий

ISO 20857:2010
Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
(IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2016

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Обществом с ограниченной ответственностью «Фармстер» (ООО «Фармстер») на основе перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4, который выполнен Обществом с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «ВИНАР» (ООО «НПФ «ВИНАР»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 383 «Стерилизация изделий медицинского назначения»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 17 марта 2016 г. № 161-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 20857:2010 «Стерилизация медицинской продукции. Сухой жар. Требования к разработке, валидации и текущему контролю производственного процесса стерилизации медицинских изделий» (ISO 20857:2010 «Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения которых приведены в дополнительном приложении DA

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.gost.ru)

© Стандартинформ, 2016

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
1.1 Включения . . . 1
1.2 Исключения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 2
3 Термины и определения . . . 3
4 Элементы системы менеджмента качества . . . 9
4.1 Документирование . . . 9
4.2 Ответственность руководства . . . 9
4.3 Реализация продукции . . . 9
4.4 Измерения, анализ и улучшение – Контроль несоответствующей продукции . . . 10
5 Описание стерилизующего агента . . . 10
5.1 Стерилизующий агент . . . 10
5.2 Микробоцидная эффективность . . . 10
5.3 Воздействие на материалы . . . 10
5.4 Воздействие на окружающую среду . . . 10
6 Описание процесса и оборудования . . . 10
6.1 Описание процесса . . . 10
6.2 Описание оборудования . . . 10
7 Определение продукта . . . 12
7.1 Общая информация . . . 12
7.2 Безопасность и рабочие характеристики продукта . . . 12
7.3 Требования к упаковке . . . 12
7.4 Микробиологическое качество . . . 12
7.5 Семейство продуктов . . . 13
7.6 Биологическая безопасность . . . 13
8 Определение процесса . . . 13
9 Валидация . . . 14
9.1 Общая информация . . . 14
9.2 Аттестация монтажа . . . 14
9.3 Аттестация функционирования . . . 14
9.4 Аттестация эксплуатируемого оборудования . . . 14
9.5 Дополнительные стерилизационные системы . . . 16
9.6 Анализ и утверждение валидации . . . 16
10 Текущий мониторинг и контроль . . . 16
10.1 Текущий контроль . . . 16
10.2 Текущий мониторинг . . . 16
10.3 Точки мониторинга процесса . . . 17
11 Выпуск продукта после стерилизации/депирогенизации . . . 17
12 Поддержание эффективности процесса . . . 18
12.1 Общая информация . . . 18

12.2 Повторная калибровка 18
12.3 Обслуживание оборудования 18
12.4 Переаттестация 18
12.5 Оценка изменений 18
Приложение А (справочное) Руководство по применению настоящего стандарта 19
Приложение В (справочное) Определение процесса, основанное на инактивации микробной популяции в ее естественном состоянии (метод/подход, основанный на бионагрузке) 36
Приложение С (нормативное) Определение процесса, основанное на инактивации контрольных микроорганизмов и знании бионагрузки (комбинированный метод бионагрузки/биологического индикатора) 37
Приложение D (справочное) Консервативное определение процесса, основанное на инактивации контрольных микроорганизмов (метод полной гибели) 39
Приложение Е (справочное) Разработка процесса 41
Приложение DA (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации 43
Библиография 44

Введение

Стерильное медицинское изделие — это медицинское изделие, которое не содержит жизнеспособных микроорганизмов. Стандарты, определяющие требования к разработке, валидации и текущему контролю процессов стерилизации требуют, чтобы при необходимости поставки стерильного медицинского изделия, вероятность его случайной микробиологической контаминации до процесса стерилизации была сведена к минимуму. Несмотря на то, что медицинские изделия изготавливаются в производственных условиях, соответствующих требованиям систем менеджмента качества (см., например ИСО 13485), они могут быть обсеменены микроорганизмами. Такие медицинские изделия не являются стерильными. Целью стерилизации является инактивация микробиологических контаминантов и, таким образом, преобразование нестерильных медицинских изделий в стерильные.

Кинетика инактивации чистой культуры микроорганизмов физическими и/или химическими методами, применяемыми для стерилизации медицинских изделий, обычно описывается экспоненциальным соотношением между числом выживших микроорганизмов и степенью их обработки стерилизующим агентом; неизбежно, это означает постоянное наличие определенной вероятности выживания микроорганизмов вне зависимости от степени проведенной обработки. Для каждой конкретной обработки вероятность выживания определяется количеством и резистентностью микроорганизмов, а также условиями среды, в которой организмы находятся во время обработки. Отсюда следует, что невозможно гарантировать стерильность любого единичного медицинского изделия из совокупности изделий, подвергнутых стерилизационной обработке, а стерильность совокупности обработанных изделий выражается как вероятность присутствия на изделии жизнеспособного микроорганизма.

Настоящий стандарт устанавливает требования, следуя которым может быть осуществлен процесс воздушной стерилизации, при котором достигается стерильность медицинских изделий за счет достаточной микробоцидной активности. Настоящий стандарт также устанавливает требования, следуя которым, может быть осуществлен процесс депирогенизации за счет разрушения пирогенного бактериального материала. Кроме того, соответствие требованиям данного стандарта позволяет с достаточной степенью достоверности заявлять о низкой вероятности присутствия жизнеспособных организмов на поверхности продукта после его обработки. Условия такой вероятности устанавливаются управляющими органами и могут варьировать, в зависимости от страны (см. ЕН 556-1 и ANSI/AAMIST67).Также, вероятность присутствия пирогенного материала на поверхности продукта после его обработки в процессе депирогенизации, будет незначительна.

Общие требования к системам менеджмента качества для проектирования, разработки, производства, монтажа и обслуживания медицинских изделий даны в ИСО 9001, а также некоторые требования к системам менеджмента качества производства медицинских изделий даны в ИСО 13485. Стандарты систем менеджмента качества признают, что эффективность некоторых процессов, применяемых при производстве или повторной обработке, не может быть полностью проверена последующим осмотром и испытанием изделия. Стерилизация и депирогенизация являются примерами таких процессов. По этой причине процессы стерилизации и депирогенизации валидируются с целью их дальнейшего применения, подлежат регулярному текущему мониторингу, а применяемое в процессах оборудование надлежащим образом обслуживается.

Выдержка изделия в валидированном и четко контролируемом процессе стерилизации не является гарантией стерильности обработанного медицинского изделия и, как следствие, гарантией его безопасного использования по назначению. Таким образом, следует уделить внимание еще нескольким факторам, включающим:

a) микробиологический статус получаемых сырьевых материалов и/или компонентов;
b) валидацию и текущий контроль любых процедур очистки и дезинфекции продукта;
c) контроль среды, в которой продукт производится, собирается и упаковывается;
d) контроль оборудования и технологических процессов;
e) контроль персонала и его гигиены;
f) способы упаковки и материалы, в которые продукт упаковывается;
g) условия хранения продукта.

Данные факторы также должны учитываться для обеспечения гарантии депирогенизации.

Типы контаминации продуктов, подлежащих стерилизации, могут различаться, что оказывает влияние на эффективность процесса стерилизации или депирогенизации. Изделие, использованное в учреждениях здравоохранения и направляемое на повторную стерилизацию согласно инструкциями производителя (см. ИСО 17664), должно рассматриваться как особый случай. Существует вероятность наличия на таком изделии большого количества контаминирующих микроорганизмов и остаточных неорганических и/или органических загрязнений, несмотря на предварительное проведение очистки.

Следовательно, необходимо уделять особое внимание валидации и контролю процессов очистки и дезинфекции, проводимых при повторной обработке.

Требования составляют нормативные части настоящего стандарта, соответствие которому должно подтверждаться. Руководство, представленное в справочных приложениях, не является нормативным и не должно использоваться в качестве контрольного списка для аудиторов. Руководство содержит разъяснения и описания методов, которые являются приемлемыми средствами достижения соответствия требованиям. Возможно применение методов, не представленных в руководстве, если они эффективны для достижения соответствия требованиям данного международного стандарта.

Разработка, валидация и текущий контроль процесса стерилизации и/или депирогенизации включают ряд отдельных, но взаимосвязанных действий, таких, например, как калибровка, техническое обслуживание, определение продукта, определение процесса, аттестация монтажа (IQ), аттестация функционирования (OQ) и аттестация эксплуатируемого оборудования (PQ). Несмотря на то, что действия, требуемые настоящим стандартом, были сгруппированы и представлены в определенном порядке, данный стандарт не требует, чтобы эти действия выполнялись именно в том порядке, в котором они представлены. Требуемые действия не обязательно должны выполняться последовательно, так как программы разработки и валидации могут быть итеративными (повторяющимися). Возможно, выполнение данных действий вовлечет несколько лиц и/или организаций, которые будут самостоятельно выполнять одно или несколько конкретных действий. В настоящем стандарте не уточняются конкретные лица или организации, которые должны выполнять данные действия.

Поправка к ГОСТ Р ИСО 20857—2016 Стерилизация медицинской продукции. Горячий воздух. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий

В каком месте	Напечатано	Должно быть
С. 1. Область применения. Пункт 1.1.1. Примечание	ю5комендации	рекомендации

(ИУС № 9 2016 г.)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Стерилизация медицинской продукции

ГОРЯЧИЙ ВОЗДУХ

Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий

Sterilization of medical devices. Dry heat.
Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

Дата введения — 2017—03—01

1 Область применения

1.1 Включения

1.1.1 Настоящий стандарт определяет требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий горячим воздухом.

Примечание — Несмотря на то, что область применения настоящего стандарта ограничивается медицинскими изделиями, описанные в нем требования и приведенные юбкомендации могут применяться к иной медицинской продукции.

1.1.2 Несмотря на то, что в настоящем стандарте речь идет, прежде всего, о стерилизации горячим воздухом, в нем также приведены требования и руководство в отношении процессов депирогенизации с применением горячего воздуха.

Примечание — Горячий воздух часто применяется для депирогенизации оборудования, изделий и медицинской продукции, и его эффективность в данном процессе была доказана. Параметрами процесса стерилизации и/или депирогенизации являются время и температура. Поскольку требования к условиям для эффективной депирогенизации гораздо более строгие, чем к условиям стерилизации, процесс, валидированный для депирогенизации продукции, по умолчанию обеспечивает стерильность продукции, и его дополнительная валидация не требуется.

1.2 Исключения

1.2.1 Настоящий стандарт не определяет требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса инактивации болезнетворных агентов, вызывающих спонгиформные энцефалопатии, такие как скрепи, спонгиформная энцефалопатия крупного рогатого скота и болезнь Крейцфельда Якоба.

Примечание — См. также ИСО 22442-1, ИСО 22442-2 и ИСО 22442-3.

1.2.2 Настоящий стандарт не применяется к процессам с использованием инфракрасного излучения или микроволн в качестве нагревателей.

1.2.3 Настоящий стандарт не содержит детальных описаний установленных требований для определения медицинского изделия как «стерильное».

Примечание — Необходимо учитывать национальные или региональные требования для определения медицинского изделия как «стерильное». См., например, EH 556-1 или ANSI/AAMIST67.

1.2.4 Настоящий стандарт не определяет систему менеджмента качества, применяемую для контроля на всех стадиях производства медицинских изделий.

Издание официальное

Примечание — Наличие полноценной системы менеджмента качества в процессе производства изделий не является требованием настоящего стандарта, но нормативные ссылки на минимальные, необходимые для контроля процесса стерилизации элементы системы менеджмента качества, приводятся в соответствующих частях текста (см., в частности, раздел 4).Следует принимать во внимание стандарты, содержащие требования к системам менеджмента качества (см. ИСО 13485), которые контролируют все этапы производства медицинских изделий, включая процессы стерилизации. Региональные и национальные положения о поставках медицинских изделий могут требовать внедрения полноценной системы менеджмента качества и ее оценку третьими лицами.

1.2.5 Настоящий стандарт не определяет требования к охране труда, связанные с конструкцией и эксплуатацией помещений, в которых проводятся процессы воздушной стерилизации и/или депирогенизации.

Примечание — Требования к производственной безопасности приведены в МЭК 61010-2-040. В некоторых странах существуют дополнительные внутренние правила по безопасности.

2 Нормативные ссылки

Ниже приведены ссылки на документы, обязательные для применения данного стандарта. Если ссылка датирована, используется только указанная в ссылке редакция. Если ссылка не датирована, используется последняя редакция документа, на который дана ссылка (включая любые изменения и поправки).

ИСО 10012 Менеджмент организации. Системы менеджмента измерений. Требования к процессам измерений и измерительному оборудованию (ISO 10012, Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment)

ИСО 10993-1 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования (ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ИСО 10993-17 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ (ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ИСО 11138-1:2006 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1.Общие требования (ISO 11138-1:2006, Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 1: General requirements)

ИСО 11138-4:2006 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 4. Биологические индикаторы для стерилизации горячим воздухом (ISO 11138-4:2006, Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes)

ИСО 11140-1 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие требования (ISO 11140-1, Sterilization of health care products — Chemical indicators — Part 1: General requirements)

ИСО 11607-1 Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам (ISO 11607-1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems)

ИСО 11607-2 Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки (ISO 11607-2, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2, Validation requirements for forming, sealing and assembly processes)

ИСО 11737-1:2006 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукте. (ISO 11737-1:2006, Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products)

ИСО 11737-2:2009 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процесса стерилизации (ISO 11737-2:2009, Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process)

ИСО 13485 Изделия медицинские. Система менеджмента качества. Требования для регулирующих целей (ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes)

МЭК 61010-1 Безопасность электрического оборудования для измерения, управления и лабораторного применения. Часть 1. Общие требования (IEC 61010-1, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements)

МЭК 61010-2-040 Безопасность электрического оборудования для измерения, управления и лабораторного применения. Часть 2-040. Дополнительные требования к стерилизаторам и моечным дезинфекторам, применяемым для обработки медицинских материалов (IEC 61010-2-040, Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use — Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применяются нижеследующие термины с соответствующими определениями:

3.1

партия (batch): Определенное количество изделий, являющихся или предполагаемых единообразными по характеру и качеству, которые были изготовлены в определенном цикле производства.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.1]

3.2

бионагрузка (bioburden): Популяция жизнеспособных микроорганизмов на изделии или внутри изделия, и/или на системе стерилизационного барьера.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.2]

3.3

биологический индикатор; БИ (biological indicator, BI): Испытательная система, содержащая жизнеспособные микроорганизмы с определенной резистентностью (устойчивостью) к указанному процессу стерилизации.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.3]

3.4

калибровка (calibration): Последовательность операций, которые при определенных условиях устанавливают взаимосвязь между количественными значениями, показываемыми измерительным прибором или измерительной системой, или значениями, предоставляемыми измерениями материала или контрольным материалом, и соответствующими значениями, определяемыми стандартами.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.4]

3.5

контроль (оценка) изменений (change control): Оценка и определение пригодности предложенного изменения к изделию (продукту) или процедуре.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.5]

3.6

химический индикатор, небиологический индикатор (chemical indicator, non-biological indicator): Испытательная система, обнаруживающая изменения в одной или нескольких предопределенных переменных процесса, основываясь на химических или физических изменениях, вызванных воздействием на нее процесса.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.6]

3.7

коррекция (correction): Действие, предпринятое для устранения обнаруженного несоответствия.

Примечание — Коррекция может предприниматься совместно с корректирующим действием (3.8).

[ИСО 9000, статья 3.6.6]

3.8

корректирующее действие (corrective action): Действие, предпринятое для устранения причины обнаруженного несоответствия или другой нежелательной ситуации.

Примечание 1 — У несоответствия может быть несколько причин.

Примечание 2 — Корректирующее действие предпринимается для предотвращения повторного события, тогда как предупреждающее действие (3.27) — для предотвращения события.

Примечание 3 — Существует различие между коррекцией (3.7) и корректирующим действием.

[ИСО 9000, статья 3.6.5]

3.9 **величина *D*, величина D_{10}** (*D*-value, $D_{10\ value}$): Время или доза облучения, необходимая для достижения инактивации 90 % популяции тест-микроорганизма при установленных условиях.

Примечание 1 — В рамках настоящего стандарта величина *D* относится ко времени выдержки, необходимому для достижения сокращения популяции тест-микроорганизма на 90 %.

Примечание 2 — Данные адаптированы из ИСО/ТС 11139:2006.

3.10 **депирогенизация** (depyrogention): Валидированный процесс, предназначенный для удаления или инактивации пирогенного материала в установленных количествах, контролируемых с помощью инактивации эндотоксина.

Примечание — В рамках процесса депирогенизации, термин «инактивация» относится к потере способности биологического материала вызывать пирогенную реакцию.

3.11 **процесс депирогенизации** (depyrogentaion process): Последовательность действий или операций, необходимых для достижения установленных требований к удалению или инактивации пирогенов.

3.12

установить, устанавливать (establish): Определить по теоретической оценке и подтвердить экспериментом.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.17]

3.13

время выдержки (exposure time): Период времени, в течение которого параметры процесса поддерживаются в пределах их установленных допусков.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.18]

3.14

величина *F* (*F*-value): Микробиологическая летальность в процессе стерилизации, представленная в терминах эквивалентного времени, в минутах, при температуре 160 °С по отношению к микроорганизмам с величиной *z*, равной 20 °С.

Примечание 1 — В рамках воздушной стерилизации величина *F* при определенных температурных значениях стерилизации, *T*, и *z*, упоминается как F_H. Как правило, F_H является соответствующим временем в минутах при 160 °С, воздействующих на продукт при температуре, *T*, основываясь на предположении, что величина *z* равна 20 °С. F_H определяется при помощи биологических (F_{Bio}) или физических (F_{phys}) методов.

Примечание 2 — F_H в процессе при температуре *T*, где *T* имеет любое другое значение кроме 160 °С, определяется при помощи перемножения степени летальности и времени при температуре *T*.

$$F_H = \Delta t \times L,$$

где F_H — соответствующее время в минутах при 160 °С, которые воздействовали на продукт в течение процесса за период времени *t*;

Δt — время в минутах при температуре *T*;

L — степень летальности при температуре *T*.

3.15

ошибка, сбой (fault): Один или несколько параметров процесса, выходящих за пределы своего установленного допуска.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.19]

3.16 **доля положительных результатов** (fraction positive): Коэффициент, в котором числитель показывает число положительных испытаний, а знаменатель — число проведенных испытаний.

3.17

медицинская продукция (health care product(s)): Медицинские изделия, включая медицинские изделия для *in vitro* диагностики, или лекарственные средства, включая биофармацевтические.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.20]

3.18

инактивация (inactivation): Потеря микроорганизмами способности к росту и/или размножению.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.21]

Примечание — В рамках процессов депирогенизации, термин «инактивация» означает потерю биологическим материалом способности вызывать пирогенную реакцию.

3.19 **инокулированный носитель** (inoculated carrier): Поддерживающий материал, на который или внутрь которого нанесено определенное количество тест-микроорганизма.

3.20

аттестация монтажа (installation qualification; IQ): Получение и документирование доказательств, что оборудование поставлено, смонтировано в соответствии с его спецификацией.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.22]

3.21 **степень летальности** (lethal rate), L: Выражение значения инактивации микроорганизмов в единицу времени при температуре T, при значении ссылочной температуры — T_{ref}.

Примечание 1 — L выражается в минутах при контрольной температуре, T_{ref}, в минуту при T.

Примечание 2 — Степень летальности при любой температуре может быть рассчитана при помощи уравнения:

$$L = 10^{\frac{(T - T_{ref})}{z}},$$

где T — рабочая температура;

T_{ref} — ссылочная температура;

z — температурное изменение, необходимое для уменьшения величины D в 10 раз, выраженное в градусах Цельсия.

3.22

медицинское изделие (medical device): Любой прибор, аппарат, принадлежность, устройство, имплантат, реагент *in vitro* или калибратор, программное обеспечение, материал или иное подобное или имеющее к этому отношение изделие, предназначенное его изготовителем для использования как автономно, так и в сочетании с другими изделиями, для людей в (определенных) целях:

- диагностики, профилактики, мониторинга, лечения или облегчения заболевания;
- диагностики, мониторинга, лечения, облегчения или компенсации травмы;
- изучения, замены, поддержки или модификации анатомии или физиологического процесса;
- поддержания жизни;
- контроля зачатия;
- дезинфекции медицинских изделий;
- получения нужной для медицинских целей информации путем исследований *in vitro* образцов, взятых из тела человека, которые не оказывают своего основного действия внутри или на теле человека с помощью фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но функционированию которых такие средства могут способствовать.

[ИСО 13485—2004, статья 3.7]

3.23

микроорганизм (microorganism): Объект микроскопического размера, охватывающий бактерии, грибы, простейшие и вирусы.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.26]

Примечание — Конкретный стандарт может не требовать доказательства эффективности процесса стерилизации в отношении инактивации всех типов микроорганизмов, установленных в данном определении, для разработки, валидации и текущего контроля процесса стерилизации.

3.24

аттестация функционирования (operational qualification; OQ): Процесс получения и документирования доказательств того, что установленное оборудование работает внутри заданных пределов параметров при его использовании в соответствии с инструкциями по эксплуатации.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.27]

3.25

параметрический выпуск (parametric release): Утверждение, что продукт стерилен, основанное на записях, подтверждающих нахождение параметров процесса в пределах заданных допусков.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.29]

3.26

аттестация эксплуатируемого оборудования (performance qualification; PQ): Процесс получения и документирования доказательств того, что оборудование, установленное и эксплуатируемое согласно инструкциям по эксплуатации, постоянно работает в соответствии с заданными критериями и, следовательно, выпускает продукцию, отвечающую своим техническим спецификациям (требованиям).

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.30]

3.27

предупреждающее действие (preventive action): Действие, предпринятое для устранения причины потенциального несоответствия или другой потенциально нежелательной ситуации.

Примечание 1 — Причин потенциального несоответствия может быть несколько.

Примечание 2 — Предупреждающее действие применяется для предотвращения события, тогда как корректирующее действие (3.8) — для предотвращения повторного события.

[ИСО 9000, статья 3.6.4]

3.28

устройство контроля процесса, УКП (process challenge device, PCD): Устройство, предназначенное для создания заданной сопротивляемости (резистентности) процессу стерилизации и используемое для оценки эффективности процесса.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.33]

3.29

параметр процесса (process parameter): Установленное значение переменной процесса.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.34]

Примечание — Спецификация (технические требования) к процессу стерилизации включает (включают) параметры процесса и их допуски.

3.30

переменная процесса (process variable): Условие процесса стерилизации, изменение которого влияет на микробоцидную эффективность.

Пример — Время, температура, давление, концентрация, влажность, длина волны.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.35]

3.31

продукция (product): Результат процесса.
[ИСО 9000:2005, статья 3.4.2]

Примечание — В рамках стандартов стерилизации продукция — это нечто материальное и может являться сырьем, промежуточным продуктом, сборочным узлом и медицинским изделием.

3.32 **семейство продуктов** (product family): Группа или подгруппа продукции со схожими характеристиками по массе, материалу, конструкции (строению), формам, полостям и/или упаковке и которая представляет схожую сопротивляемость процессу стерилизации.

3.33

переаттестация (requalification): Повторение валидации или ее части с целью подтверждения надежности процесса.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.40]

3.34

определять, специфицировать (specify): Подробно описывать в утвержденном документе.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.42]

3.35 **логарифмическое сокращение спор ЛСС** (spore log reduction, SLR): фактор, выраженный как десятичный логарифм, характеризующий сокращение численности спор на биологическом индикаторе в результате выдержки в установленных условиях.

Примечание — ЛСС рассчитывается как разница логарифма от начальной популяции спор и логарифма от конечной популяции спор на биологическом индикаторе следующим образом:

$$SLR = \log N_o - \log N_u,$$

где N_o — начальная популяция;

N_u — конечная популяция.

Если N_u равна нулю, то настоящее ЛСС невозможно вычислить. Если N_u предположительно равна 1 в рамках расчетов, ЛСС будет больше, чем $\log N_o$.

3.36

Стерильный (sterile): Не содержащий жизнеспособных микроорганизмов.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.43]

3.37

система стерилизационного барьера (sterile barrier system): Минимальная упаковка, препятствующая прониканию микроорганизмов и позволяющая сохранять асептические условия внутри упаковки до момента использования продукции по назначению.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.44]

3.38

стерильность (sterility): Состояние, характеризующееся отсутствием жизнеспособных микроорганизмов.

Примечание — На практике невозможно доказать абсолютное отсутствие микроорганизмов. См. термин «стерилизация» (3.40).

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.45]

3.39

уровень обеспечения стерильности, УОС (sterility assurance level, SAL): Вероятность возникновения жизнеспособного микроорганизма на единице продукции после стерилизации.

Примечание — Термин УОС имеет количественное значение, как правило, 10^{-6} или 10^{-3}. При применении данного количественного значения к обеспечению стерильности, УОС, равный 10^{-6}, имеет более низкое значение, но обеспечивает более высокий уровень стерильности, чем УОС, равный 10^{-3}.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.46]

3.40

стерилизация (sterilization): Валидированный процесс, применяемый для освобождения продукта от всех жизнеспособных микроорганизмов.

Примечание — В процессе стерилизации природа гибели микроорганизмов описывается экспоненциальной функцией и, следовательно, выживание микроорганизма на отдельном изделии может быть выражено с помощью вероятности. Несмотря на то, что вероятность может быть снижена до очень малых чисел, она никогда не может быть доведена до нуля. См. термин «уровень обеспечения стерильности» (3.39).

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.47]

3.41

стерилизационная загрузка (sterilization load): Продукция, которая должна подвергнуться (или уже подверглась) совместной стерилизации в определенном стерилизационном процессе.

Примечание — В процессах обработки горячим воздухом, стерилизационная загрузка может подвергаться **депирогенизации** (см. 3.10) в конкретной стерилизационной системе (см. 3.43).

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.48]

3.42

процесс стерилизации (sterilization process): Последовательность действий или операций для достижения установленных требований к стерильности.

Примечание — Данная последовательность действий включает предварительную обработку изделия (при необходимости), выдержку в установленных условиях в стерилизующем агенте и любую необходимую последующую обработку. Процесс стерилизации не включает такие операции, как очистка, дезинфекция или упаковка, предшествующие стерилизации.

[ИСО/TS 11139:2006, статья 2.49]

3.43 **стерилизационная система** (sterilization system): Стерилизатор и вспомогательное (сопутствующее) оборудование, предназначенное для проведения процесса стерилизации.

Примечание — В рамках процессов обработки горячим воздухом, стерилизационная система может применяться для проведения **депирогенизации** (3.10).

3.44

стерилизующий агент (sterilizing agent): Физическое или химическое вещество или комбинация таких веществ, обладающие достаточной микробоцидной активностью для достижения стерильности в заданных условиях.

[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.50]

3.45

кривая выживания (survivor curve): Графическое изображение инактивации популяции микроорганизмов с увеличением воздействия микробоцидного агента при установленных условиях.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.51]

3.46

финишная стерилизация (terminal sterilization): Процесс, в котором продукт подлежит стерилизации внутри своей системы стерилизационного барьера.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.52]

3.47

валидация (validation): Документированная процедура получения, регистрации и интерпретации результатов, необходимая для подтверждения того, что по завершении процесса будет воспроизводимо получаться продукция, соответствующая заранее определенным техническим требованиям.
[ИСО/ТС 11139:2006, статья 2.55]

3.48 **величина *z*** (*z*-value): температурное изменение, необходимое для уменьшения величины *D* в 10 раз, выраженное в градусах Цельсия.

Примечание — Величина *z* является мерой того, как меняется реакция микроорганизма на обработку теплом при температурных изменениях. Величина *z* может быть рассчитана с помощью следующего уравнения:

$$z = \frac{T_2 - T_1}{\log_{10} D_1 - \log_{10} D_2},$$

где T_1 — наиболее низкая из температур;
T_2 — наиболее высокая из температур;
D_1 — величина D, полученная при T_1;
D_2 — величина D, полученная при T_2.

4 Элементы системы менеджмента качества

4.1 Документирование

4.1.1 Устанавливаются процедуры для каждого этапа разработки, валидации, текущего контроля и выпуска продукта после стерилизации.

4.1.2 Документация и записи, требуемые настоящим стандартом, анализируются и утверждаются специально назначенным персоналом (см. 4.2.1). Документация и записи контролируются согласно соответствующим разделам ИСО 13485.

4.2 Ответственность руководства

4.2.1 Должны быть определены полномочия и ответственность за осуществление и соответствие требованиям, описанным в настоящем стандарте. Ответственность должна быть возложена на компетентный персонал, согласно соответствующим разделам ИСО 13485.

4.2.2 Если требования настоящего стандарта выполняются разными организациями с независимыми системами менеджмента качества, ответственность и полномочия каждой из данных организаций должны быть определены.

4.3 Реализация продукции

4.3.1 Должны быть определены процедуры закупок. Эти процедуры должны быть выполнены согласно соответствующим разделам ИСО 13485.

4.3.2 Должны быть определены процедуры идентификации и отслеживания продукции. Эти процедуры должны быть выполнены согласно соответствующим разделам ИСО 13485.

4.3.3 Должны быть определена система, отвечающая требованиям соответствующих разделов ИСО 13485 или ИСО 10012, для калибровки всего оборудования, включая контрольно-измерительную аппаратуру для проведения испытаний, используемую для определения соответствия требованиям настоящего стандарта.

4.4 Измерения, анализ и улучшение — Контроль несоответствующей продукции

Должны быть определены процедуры контроля продукции, признанной несоответствующей, а также процедуры для коррекции, корректирующих и предупреждающих действий. Такие процедуры должны отвечать требованиям соответствующих разделов ИСО 13485.

5 Описание стерилизующего агента

5.1 Стерилизующий агент

В качестве стерилизующего агента в настоящем стандарте применяется горячий воздух.

5.2 Микробоцидная эффективность

Данные о микробоцидной эффективности горячего воздуха и о его применении в процессах стерилизации документированы и доступны в научных литературных источниках. См., например, Пфлюг и Холкомб. Если горячий воздух применяется за пределами общепринятых условий, то его микробоцидная эффективность должна быть доказана.

5.3 Воздействие на материалы

Влияние выдержки в горячем воздухе на физические и химические свойства материалов и на их биологическую безопасность оценивается в соответствии с требованиями разделов 6 и 7. Во время данного исследования выявляется влияние скорости и диапазона изменения температуры.

5.4 Воздействие на окружающую среду

Считается, что горячий воздух не имеет существенного воздействия на окружающую среду; тем не менее, оценивается возможное влияние процесса стерилизации на окружающую среду и определяются меры, необходимые для обеспечения защиты окружающей среды. Такая оценка, включающая возможные последствия (если они могут возникнуть) и средства контроля (если они определены), должна быть документирована.

6 Описание процесса и оборудования

6.1 Описание процесса

Определяется процесс воздушной стерилизации. Требования к процессу должны включать:

a) параметры процесса и их допуски;

b) требования к обработке продукции перед стерилизацией, если такая обработка необходима с целью обеспечения эффективности процесса стерилизации;

c) расположение контрольной точки для измерения температуры.

6.2 Описание оборудования

6.2.1 Требования к оборудованию

Определяется стерилизационная система.

6.2.2 Идентификация

Стерилизационная система должна быть промаркирована несмываемой краской и содержать следующий минимум информации на языке потребителя:

a) наименование и адрес производителя;

b) серийный номер или другой идентификационный номер;

c) минимальное и максимальное значение рабочей температуры;

d) штамп контролирующего органа и опознавательный знак сосуда (если требуется).

6.2.3 Безопасность

Соответствие стерилизационной системы требованиям по безопасности, установленным в IEC 61010-1, IEC 61010-2-040 и любых других стандартах или нормативных требованиях, действующих в стране использования, должно быть документировано.

6.2.4 Руководства и инструкции

Должен быть доступен следующий минимум информации о каждой определенной стерилизационной системе:

a) инструкции, облегчающие безопасный и эффективный монтаж;

b) перечень материалов изготовления;

c) инструкции по эксплуатации, включая температурные пределы и меры предосторожности;

d) инструкции и графики текущего профилактического обслуживания;

e) инструкции и руководства по ремонту;

f) рисунки с изображением конфигурации и аппаратуры, трубопроводов и систем контроля;

g) перечень запасных частей с учетом всех значимых компонентов;

h) схема контроля процесса и/или документация на программное обеспечение, необходимые для эксплуатации и обслуживания.

6.2.5 Энергоисточники

6.2.5.1 Газы должны быть определены и установленные требования должны обеспечивать должный уровень степени безопасности и качества продукции и функционирование стерилизационной системы согласно предназначению.

6.2.5.2 Устанавливаются требования к подаче электропитания.

Примечание — Как правило, требования к подаче электропитания устанавливаются производителем стерилизатора или сопутствующего оборудования. Соответствие данным требованиям подтверждается при аттестации монтажа (см. 9.2).

6.2.6 Компоненты

Материалы и компоненты стерилизационной системы не должны способствовать микробиологической или химической контаминации стерилизационной системы.

6.2.7 Вспомогательное оборудование

6.2.7.1 Носитель, поддерживающий продукт внутри стерилизационной системы, должен быть разработан так, чтобы способствовать равномерному проникновению тепла и/или теплопередаче. Он также должен поддерживать целостность стерилизационной загрузки.

6.2.7.2 Должны быть определены способы охлаждения стерилизационной системы и удаления отработанных газов.

6.2.7.3 Если стерилизационная система связана с или расположена внутри контролируемой среды, то должна быть установлена соответствующая фильтрация поступающих и/или отработанных газов.

6.2.7.4 Если стерилизационная система оборудована системой принудительной циркуляции воздуха, то должны быть определены методы циркуляции.

6.2.8 Системы контроля и регистрации (данных)

6.2.8.1 Стерилизационная система должна быть снабжена аппаратурой для контроля, мониторинга и регистрации следующих переменных процесса:

a) температуры (в воздушном стерилизаторе и/или стерилизационной загрузке, соответственно);

b) времени выдержки;

c) скорости конвейерной системы, если имеется;

d) давления и воздушного потока, если имеется;

e) скорости/степени изменения температуры, если это влияет на целостность продукции.

6.2.8.2 Система контроля процесса и система регистрации данных должны быть либо независимыми, либо разработаны так, чтобы появлялся предупреждающий сигнал, если разница между измеренным параметром процесса и зарегистрированным параметром процесса превышает установленный предел.

6.2.8.3 Система контроля и система регистрации данных должны включать способ определения несрабатывания датчика.

6.2.8.4 Должны быть предусмотрены методы для предотвращения внесения неправомерных изменений в установленные режимы процесса и для выбора корректного режима процесса стерилизации.

6.2.8.5 Программное обеспечение должно быть определено с помощью целевой проверки и должно сопровождаться документацией, подтверждающей его валидацию.

6.2.8.6 Точность инструментов, применяемых в процессах разработки, валидации и текущего мониторинга и контроля, должна быть установлена так, чтобы можно было доказать достижение контролируемых параметров процесса.

6.2.8.7 Датчики температуры и там, где это применимо, воздушного потока или давления, должны быть выбраны, установлены и использоваться таким образом, чтобы гарантированно поддерживать заявленную (установленную) точность.

6.2.9 Программы контроля

6.2.9.1 Если для выполнения и контроля процесса стерилизации используются микропроцессоры или электромеханические программы, то они должны быть документированы и валидированы. Корректность программной схемы как при моделировании использования, так и при фактическом использовании, должна быть доказана.

6.2.9.2 Изменения, вносимые в подобные программы, должны быть оценены, и результаты оценки зарегистрированы (см. 4.1.2 и 12.5).

7 Определение продукта

7.1 Общая информация

Примечание — Цель определения продукта — выявить продукт, подлежащий стерилизации/депирогенизации, а также качество продукта до стерилизации/депирогенизации и способ его упаковки и подготовки к стерилизации/депирогенизации.

Определяется продукт, подлежащий стерилизации/депирогенизации. Изменения продукта, упаковки или конфигурации продукции внутри упаковки, должны быть указаны (см. 12.5.2).

7.2 Безопасность и рабочие характеристики продукта

7.2.1 Должны быть определены любые необходимые виды обработки продукта перед процессом стерилизации/депирогенизации, такие как очистка, мойка, смазка или дезинфекция.

7.2.2 Должно быть доказано соответствие продукта и его упаковки требованиям безопасности, качества и эксплуатации после применения определенного процесса стерилизации/депирогенизации с наиболее трудно достижимыми для продукта параметрами процесса. Если допускается многократная выдержка в процессах стерилизации/депирогенизации, то влияние таких обработок, оказываемое на продукт и его упаковку, должно быть проанализировано, чтобы убедиться в отсутствии неблагоприятных последствий.

Это может достигаться с помощью применения системы менеджмента качества, соответствующей требованиям ИСО 13485 в процессе производства медицинского изделия или с помощью применения определенного и контролируемого процесса очистки с доказанной эффективностью, совместно с процессом дезинфекции (если требуется) перед стерилизацией, а затем, предотвращая реконтаминацию данного медицинского изделия.

Примечание 1 — Существуют опубликованные стандарты на оборудование, используемое при очистке и дезинфекции медицинских изделий (ИСО 15883), включающие методы доказательства эффективности процессов очистки и дезинфекции.

Примечание 2 — В сфере здравоохранения пользователи многоразовых медицинских изделий должны следовать инструкциям производителя по их обработке, если они независимо не валидировали альтернативный подход.

7.3 Требования к упаковке

7.3.1 Должны быть определены упаковочные материалы и способы упаковки.

7.3.2 Если упаковочные материалы используются в процессе стерилизации/депирогенизации, то они должны быть совместимы с условиями данных процессов стерилизации/депирогенизации.

7.3.3 Упаковка должна защищать продукт от физических повреждений и поддерживать стерильность продукта до его использования.

7.3.4 Упаковка должна соответствовать требованиям ИСО 11607-1 и ИСО 11607-2.

7.3.5 Упаковка для продукции с пометкой «стерильно» должна состоять, как минимум, из системы стерилизационного барьера.

7.4 Микробиологическое качество

7.4.1 Должна быть определена и далее поддерживаться система, доказывающая, что биологическое качество и чистота продукта, подлежащего стерилизации/депирогенизации, находятся под контролем и не ставят под угрозу эффективность процесса стерилизации/депирогенизации.

7.4.2 Должна быть доказана эффективность системы, определенная п. 7.4.1. Для медицинских изделий, поставляемых для однократного использования, подобное доказательство должно включать оценку бионагрузки в определенном интервале в соответствии с ИСО 11737-1. Для многоразовых медицинских изделий, подобное доказательство должно включать оценку эффективности определенного процесса очистки и, при необходимости, дезинфекции. Оно также должно включать оценку (анализ) органической и неорганической контаминации.

Примечание — Требования к информации, которая должна быть предоставлена о повторной обработке многоразовых изделий, приведены в ИСО 17664. Цель заключается в том, чтобы бионагрузка была стабильно низкой, принимая во внимание свойства сырья, продукта и процедур производства и обработки перед стерилизацией.

7.5 Семейство продуктов

При необходимости должны быть определены критерии отнесения продукта к определенному семейству продуктов. Семейство продуктов, к которому был отнесен продукт, а также его упаковочная система, должны быть зарегистрированы (см. 4.1.2).

7.6 Биологическая безопасность

Биологическая безопасность продукта после выдержки в процессе стерилизации должна быть доказана в соответствии с требованиями ИСО 10993-1.

Примечание — Оценка биологической совместимости или биологической безопасности медицинского изделия, как правило, выполняется производителем продукта перед его выпуском.

8 Определение процесса

Примечание — Целью определения процесса является получение детальных технических условий процесса стерилизации/депирогенизации, применяемого к определенному продукту (см. раздел 7) без угрозы для безопасности, качества и рабочих характеристик данного продукта.

8.1 Должен быть определен метод, который будет использоваться для утверждения процесса стерилизации. Данный метод должен быть одним из описанных в приложениях B, C или D, или альтернативный метод эквивалентной эффективности. Использование данного метода должно обеспечить доказательства того, что при применении указанного процесса стерилизации, установленный заранее уровень обеспечения стерильности (SAL) будет достигнут.

Должен быть определен метод, который будет использоваться для утверждения процесса депирогенизации. Использование данного метода должно обеспечить доказательства того, что при применении указанного процесса депирогенизации требуемый уровень депирогенизации будет достигнут.

8.2 Должны быть установлены параметры процесса и их допуски для процессов стерилизации/депирогенизации. Наиболее низкий допуск основан на минимальных эффективных параметрах процесса, установленных при определении процесса. Верхние допуски должны быть выбраны с целью обеспечения поддержания безопасности, качества и рабочих характеристик продукта.

Примечание — некоторые продукты могут быть изготовлены из материалов, обладающих высокой стойкостью к температурам процессов воздушной стерилизации (например, стекло, металл). Следовательно, допуски к параметрам процесса для изделий из таких материалов могут иметь широкий диапазон.

8.3 Должен быть установлен требуемый уровень обеспечения стерильности (SAL), необходимый для достижения в процессе стерилизации конкретного продукта.

8.4 Для процессов стерилизации, основанных на бионагрузке, бионагрузка должна быть определена в соответствии с требованиями ИСО 11737-1, а также должно проводится исследование резистентности микроорганизмов, из которых состоит бионагрузка. Должна быть установлена частота определений бионагрузки с целью выявления существенных изменений в бионагрузке. При исследовании резистентности микроорганизмов, из которых состоит бионагрузка, должно проводится испытание на стерильность в соответствии с требованиями ИСО 11737-2.

8.5 Если для определения процесса стерилизации используются биологические индикаторы, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11138-1 и ИСО 11138-4.

8.6 Если для определения процесса стерилизации используются химические индикаторы, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11140-1.

8.7 Если для определения процесса стерилизации используется устройство контроля процесса (УКП), то приемлемость УКП должна быть доказана и зарегистрирована (см. 4.1.2).

8.8 Если тесты на стерильность выполняются как часть утверждения процесса стерилизации, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11737-2.

8.9 Должна быть проведена оценка рисков для здоровья в соответствии с ИСО 10993-17, с целью определения и установления пороговых значений отдельных субстанций, связанных с процессом стерилизации.

8.10 Если применение процесса воздушной стерилизации также предполагает достижение депирогенизации, то должно быть доказано сокращение эндотоксинов до соответствующего установленного уровня. Уместность уровня сопротивляемости эндотоксинов, применимого для разработки или валидации процесса депирогенизации, должна быть доказана.

Примечание — Следует принимать во внимание национальные или международные требования к сокращению эндотоксинов (см. A.8.10 и A.9.4.4 для дополнительных справок).

9 Валидация

9.1 Общая информация

9.1.1 Должны быть определены процедуры процесса валидации. Должна быть выполнена аттестация монтажа, аттестация функционирования и аттестация эксплуатируемого оборудования.

9.1.2 Оборудование, применяемое для измерений и/или регистрации параметров процесса, должно быть откалибровано (см. 4.3.3).

9.2 Аттестация монтажа

9.2.1 IQ должна показать, что стерилизационная система была установлена в соответствии с техническими требованиями. Доказательствами данного факта являются:

a) соответствие оборудования техническим условиям после монтажа;

b) соответствие коммунальных услуг и сервисного обслуживания установленным требованиям (см. 6.2.5).

9.2.2 Кроме того, следующие позиции анализируются, утверждаются и документируются:

a) конструкция оборудования;

b) печати, рисунки и руководства;

c) программное обеспечение, если оно применяется;

d) программы калибровки, профилактического обслуживания и очистки.

9.3 Аттестация функционирования

9.3.1 OQ должна показывать, что установленная стерилизационная система, включая системы контроля и регистрации и программы контроля, эксплуатируется согласно инструкциям.

9.3.2 OQ должна проводится при пустой стерилизационной системе или при системе, содержащей подходящий для испытаний материал. OQ включает:

a) доказательство того, что параметры процесса (например, температура, время, воздушный поток, давление) находятся внутри пределов, установленных для определенного используемого пространства;

b) доказательство того, что запрограммированные стерилизационные циклы работают согласно установкам;

c) доказательство того, что оборудование, такое как сигнализация, контроллеры установленных параметров, устройства безопасности, системы мониторинга и дверные блокировки, эксплуатируется согласно инструкциям (техническим условиям);

d) подтверждение взаимосвязи между установленными контрольными значениями и измеренными параметрами процесса;

e) проверка документации по учету выполняемых процедур стерилизационной системы.

9.4 Аттестация эксплуатируемого оборудования

9.4.1 Общая информация

9.4.1.1 PQ должна проводиться при наличии стерилизационной загрузки в стерилизационной системе.

PQ должна проводиться при внедрении нового или измененного продукта, упаковки, конфигурации загрузки, оборудования или параметров процесса, если предварительно не была доказана их эквивалентность ранее валидированному продукту, упаковке, конфигурации загрузки или оборудованию. Доказательство эквивалентности должно документироваться (см. 4.1.2).

9.4.1.2 PQ должна показывать, что в процессе стерилизации (и, при необходимости, процесс депирогенизации) постоянно оказывается воздействие на продукт.

9.4.1.3 Стерилизационная загрузка, используемая при PQ, должна представлять наиболее трудно стерилизуемую конфигурацию загрузки, которая подлежит текущей стерилизации.

9.4.1.4 Продукт, используемый для PQ, должен быть упакован так же, как продукт, подлежащий текущей стерилизации.

9.4.1.5 PQ должна включать не менее трех последовательных успешных фактов выдержки продукта в процессе стерилизации/депирогенизации, внутри определенных допусков, с целью доказательства воспроизводимости процесса. Результаты PQ, выходящие за пределы определенных допусков, должны быть проанализированы, а корректирующие действия должны быть определены и предприняты перед началом новой последовательности выдержек.

Должно быть обязательно проведены три успешных выдержки подряд, за исключением случаев, когда результаты исследований, выходящие за пределы установленных допусков, являются следствием факторов, не имеющих отношения к эффективности валидируемого процесса. Такие результаты

исследований должны быть документированы как не влияющие на результат процесса стерилизации/депирогенизации.

9.4.2 Аттестация эксплуатируемого оборудования — физическая

9.4.2.1 Физическая PQ должна доказывать воспроизводимость воздействия процесса стерилизации или депирогенизации на всю продукцию, подлежащую текущей обработке. Физическая PQ должна включать:

a) доказательство взаимосвязи между установленными контрольными значениями и параметрами процесса, измеренными внутри стерилизационной загрузки;

b) доказательство однородности температуры внутри стерилизационной загрузки;

c) установку взаимосвязи между условиями внутри стерилизационной загрузки и на позиции текущего мониторинга;

d) доказательство приемлемости различных конфигураций загрузок;

e) доказательство приемлемости минимальной температуры продукта перед обработкой, если процесс не контролируется на основе измерений температуры стерилизационной загрузки;

f) доказательство приемлемости присутствия различных продуктов внутри стерилизационной загрузки;

g) доказательство целесообразности использования контрольной имитационной загрузки в стерилизационном цикле.

h) доказательство соответствия техническим условиям продукта и упаковки после стерилизации, депирогенизации или повторной стерилизации, соответственно.

9.4.2.2 Если в процессе PQ используются химические индикаторы, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11140-1.

9.4.2.3 Число и места расположения температурных датчиков должны быть установлены, и их должно быть достаточно для измерения температурного диапазона внутри всей стерилизационной загрузки.

9.4.2.4 Результаты физической PQ должны быть зарегистрированы (см. 4.1.2).

9.4.3 Аттестация эксплуатируемого оборудования — Микробиологическая

9.4.3.1 Если, помимо измерений физических параметров, процесс воздушной стерилизации основан на бионагрузке, или подтверждается микробиологическими методами, то должна быть проведена микробиологическая PQ, которая доказывает, что данный процесс стерилизации постоянно обеспечивает соответствующую микробную инактивацию всей продукции, подлежащей текущей обработке.

Микробиологическая PQ должна:

a) доказывать уместность БИ (биологических индикаторов) или иного УКП и их взаимосвязи с бионагрузкой;

b) определять максимально допустимый уровень бионагрузки на продукт перед стерилизацией;

c) устанавливать взаимозависимость воздействующих физических параметров и микробиологической летальности;

d) показывать инактивацию БИ или устойчивых изолятов бионагрузки при условиях, выбранных как обеспечивающие меньшую летальность, чем в условиях текущего контроля;

e) доказывать достижение требуемой летальности внутри всей стерилизационной загрузки.

9.4.3.2 Продукт, применяемый при микробиологической PQ, должен быть упакован так же, как продукт, подлежащий текущей обработке.

9.4.3.3 Если применяются биологические индикаторы или другие УКП, то их количество и места расположения должны быть определены. Согласно физической PQ, среди установленных мест расположения должны быть точки для размещения стерилизационной загрузки, в которых наиболее трудно достигаются условия стерилизации.

9.4.3.4 Если при микробиологической PQ используются биологические индикаторы, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11138-4, раздела 5 и подраздела 9.5.

9.4.3.5 Результаты микробиологической PQ должны быть зарегистрированы (см. 4.1.2).

9.4.4 Аттестация эксплуатируемого оборудования — Депирогенизация

9.4.4.1 В рамках процесса депирогенизации, PQ должна доказывать, что установленные параметры процесса позволяют достичь требуемой инактивации эндотоксина (см. 8.10) в наиболее медленно нагреваемой точке внутри обрабатываемых изделий.

9.4.4.2 Для процесса депирогенизации должно быть установлено количество и места расположения контрольных точек для эндотоксина.

9.5 Дополнительные стерилизационные системы

Стерилизационные системы, обеспечивающие процессы стерилизации/депирогенизации, идентичные тем, которые обеспечиваются ранее аттестованными системами стерилизации, должны быть подвергнуты PQ:

a) аналогично оригинальной стерилизационной системе

или

b) с применением сокращенной программы PQ, демонстрирующей достижение требуемых параметров процесса в стерилизационной загрузке и, при необходимости, требуемого уровня микробиологической летальности. Разъяснение причин использования сокращенной должно быть зарегистрировано (см. 4.1.2).

9.6 Анализ и утверждение валидации

Примечание — Цель данного мероприятия – проведение анализа данных, полученных в ходе валидации, и регистрация его результатов для подтверждения приемлемости процесса стерилизации и утверждения отчета о валидации и спецификации стерилизационного процесса.

9.6.1 Информация, полученная в ходе IQ, OQ и PQ, должна быть документирована и проанализирована на предмет приемлемости (см. также 4.1.2). Результаты данного анализа должны быть зарегистрированы.

9.6.2 Технические условия процесса для определенного продукта или семейства продуктов, включая параметры процесса и их допуски, должны быть документированы и утверждены. Технические условия процесса определяют критерии соответствия конкретной стерилизационной загрузки индивидуальному процессу стерилизации/депирогенизации. Технические условия процесса содержат:

a) минимальное значение температуры стерилизационной загрузки перед внедрением в стерилизационную систему (кроме случаев, в которых процесс контролируется температурой загрузки);

b) описание схемы загрузки;

в) время достижения температуры стерилизации;

c) время выдержки;

d) циркуляцию воздуха (воздушный поток);

e) если используется F_H:

1) расположение контрольной позиции для F_H;

2) минимальное значение F_H;

3) допустимый диапазон внутри стерилизационной загрузки.

10 Текущий мониторинг и контроль

10.1 Текущий контроль

10.1.1 Определяются процедуры текущего мониторинга процессов стерилизации.

10.1.2 Определяется стерилизационная загрузка и ее конфигурация.

10.1.3 Процесс стерилизации должен находиться внутри допусков, определенных техническими условиями процесса.

10.1.4 Параметры процесса должны регистрироваться на протяжении всего процесса стерилизации.

10.1.5 Корректная загрузка стерилизационной системы должна быть подтверждена.

10.1.6 Должна быть определена система, позволяющая четко разграничивать обработанные и необработанные изделия.

10.1.7 Если для текущего мониторинга применяются биологические индикаторы или УКП, то они должны соответствовать требованиям 8.5 или 8.7, соответственно.

10.1.8 Должно быть определено количество и точки расположения биологических индикаторов и УКП.

Примечание — Как правило, для текущего мониторинга применяют меньше биологических индикаторов и УКП, чем для валидации.

10.1.9 Если для текущего мониторинга применяются химические индикаторы, то они должны соответствовать требованиям ИСО 11140-1.

10.2 Текущий мониторинг

10.2.1 В рамках каждого процесса стерилизации регистрируется следующий минимум:

a) дата;

b) идентификация стерилизационной системы;
c) идентификация процесса стерилизации;
d) продукт и конфигурация загрузки;
e) оператор и его подпись;
f) температура продукта перед помещением в стерилизатор, при необходимости;
g) характеристики нагревания и охлаждения стерилизационной загрузки, при необходимости;
h) температура на позициях текущего мониторинга;
i) время выдержки или скорость конвейера;
j) F_H, при необходимости;
k) скорость воздушного потока, при необходимости;
l) любые обнаруженные ошибки или неисправности, если таковые имеют место.

10.2.2 В таблице 1 приведены переменные процесса, полученные при определении процесса, OQ и PQ, а также переменные процесса, подлежащие мониторингу при текущей обработке.

10.2.3 Необходимо поддерживать регистрацию в соответствии с 4.1.2.

10.3 Точки мониторинга процесса

Процесс стерилизации должен подвергаться мониторингу в определенных контрольных точках внутри стерилизационной системы [см. также 9.4.2.1 c)].

Таблица 1 — Переменные процесса, подлежащие мониторингу

Переменные процесса	В процессе валидации	Для текущей обработки
Верификация программного обеспечения (если применяется)	Да	Нет
Идентификация загрузки	Да	Да
Конфигурация загрузки	Да	Да
Температура загрузки перед помещением в стерилизатор[a]	Да	Да
Время нагревания до рабочей температуры стерилизатора	Да	Да, если при выпуске используется F_H
Время нагревания загрузки до рабочей температуры	Да	Нет
Настройка установки воздушного потока (если применяется)	Да	Да
Воздушный поток в метрах в минуту (если применяется)	Да	Да
Обороты в минуту вентилятора (если применяется)	Да	Нет
Скорость конвейера (если применяется)	Да	Да
Температура выдержки	Да	Да
Температурное распределение	Да	Нет
Время выдержки	Да	Да
Давление выдержки (если применяется)	Да	Да
Время охлаждения стерилизатора	Да	Да, если при выпуске используется F_H
Время охлаждения загрузки	Да	Нет
Накопленное F_H стерилизатора (если применяется)	Да	Да
Накопленное F_H загрузки (если применяется)	Да	Нет

[a] Кроме случаев, когда процесс контролируется температурой загрузки или были продемонстрированы альтернативные способы контроля (например, время выравнивания перед обработкой, стандартное хранение и/или условия производства).

11 Выпуск продукта после стерилизации/депирогенизации

11.1 Для того, чтобы выпустить продукт, параметры процесса, контролируемые в течение стерилизации/депирогенизации, должны соответствовать требованиям технических условий процесса. Если выполнялись микробиологические проверки или проверки эндотоксинами, то данные, полученные в ходе этих проверок, должны быть соответствующими.

11.2 Для параметрического выпуска, параметры процесса должны не только устанавливаться и контролироваться, но и подлежать непосредственному мониторингу.

11.3 Должны поддерживаться регистрационные записи, доказывающие, что процесс стерилизации/депирогенизации был проведен в соответствии с техническими условиями (см. 4.1.2).

11.4 Если условия, установленные в п. 11.1 не соблюдены, продукт признается несоответствующим и обращение с ним проводится согласно документированным процедурам (см. 4.4).

12 Поддержание эффективности процесса

12.1 Общая информация

Должна быть доказана постоянная эффективность системы, обеспечивающей надлежащее состояние продукта перед процессом стерилизации/депирогенизации (см. 7.4). Для этого может применяться текущий мониторинг бионагрузки на продукт и/или мониторинг эффективности процесса очистки.

12.2 Повторная калибровка

Периодически должна подтверждаться точность и надежность измерительных приборов, используемых для контроля и мониторинга стерилизационного процесса (см. 4.3.3).

12.3 Обслуживание оборудования

12.3.1 Профилактическое обслуживание должно планироваться и выполняться в соответствии с документированными процедурами. Должны быть установлены процедуры для каждого планового этапа обслуживания и периодичность, с которой они должны выполняться. Необходимо поддерживать регистрацию обслуживания.

12.3.2 Оборудование не должно быть использовано для обработки продукта до тех пор, пока все установленные плановые этапы обслуживания не будут удовлетворительно выполнены и зарегистрированы или пока к нему не будут применены другие процедуры менеджмента рисков внутри системы менеджмента качества.

12.3.3 Схема обслуживания, процедуры обслуживания и регистрационные записи об обслуживании должны периодически проверяться уполномоченным лицом. Результаты таких проверок должны письменно регистрироваться (см. 4.1.2).

12.4 Переаттестация

12.4.1 Переаттестация процесса стерилизации или депирогенизации, выполняемая для конкретного продукта и определенного оборудования, должна проводиться через установленные промежутки времени. Объем, в котором будет выполняться переаттестация, должен быть обоснован.

12.4.2 Должны быть определены процедуры переаттестации, и регистрация процесса переаттестации должна поддерживаться (см. 4.1.2).

12.4.3 Данные о переаттестации должны проверяться в сравнении с установленными критериями приемлемости, в соответствии с документированными процедурами. Должна поддерживаться регистрация анализа данных переаттестации, совместно с произведенными исправлениями и корректирующими действиями, предпринятыми в случаях, если установленные критерии приемлемости не выполнены (см. 4.4).

12.5 Оценка изменений

12.5.1 Должны быть оценены любые изменения в стерилизационной системе, которые могли бы повлиять на процесс стерилизации или депирогенизации. Если считается, что на процесс стерилизации или депирогенизации было оказано влияние, то процедуры IQ, OQ и PQ должны быть выполнены повторно, частично или в полном объеме (см. раздел 9). Результат данной оценки, включая обоснования принятых решений, должен быть документирован (см. 4.1.2).

12.5.2 Любые изменения продукта, его упаковки или выдержки в процессе стерилизации или депирогенизации, должны быть оценены с точки зрения влияния на уместность процесса стерилизации или депирогенизации. Результат данной оценки, включая обоснования принятых решений, должен быть зарегистрирован. Основываясь на характере изменений, выявляются обязательные к выполнению части определения процесса (см. раздел 8) или PQ (см. 9.4).

Приложение А
(справочное)

Руководство по применению настоящего стандарта

А.1 Область применения

А.1.1 Включения

Нет рекомендаций и указаний

А.1.2 Исключения

А.1.2.1 Нет рекомендаций и указаний

А.1.2.2 Нет рекомендаций и указаний

А.1.2.3 Нет рекомендаций и указаний

А.1.2.4 Эффективное внедрение определенных документированных процедур необходимо для разработки, валидации и текущего контроля процесса стерилизации медицинских изделий. Такие процедуры обычно рассматриваются как элементы системы менеджмента качества. Настоящий стандарт устанавливает и определяет элементы системы менеджмента качества, необходимые для эффективного контроля стерилизации, за счет нормативной ссылки на стандарт системы менеджмента качества для медицинских изделий, ИСО 13485. Настоящий стандарт не требует внедрения полной системы менеджмента качества в соответствии с ИСО 13485, а также не требует, чтобы определенные элементы системы менеджмента качества подвергались оценке независимыми сторонами. Особое внимание уделяется наличию национальных и региональных регулирующих требований к системам менеджмента качества в производстве медицинских изделий и к оценке таких систем независимыми сторонами.

А.1.2.5 Нет рекомендаций и указаний

А.2 Нормативные ссылки

Требования, приведенные в документах, включенных в качестве нормативных ссылок, являются требованиями настоящего стандарта только в пределах нормативных частей настоящего стандарта. Ссылка может распространяться на весь стандарт или ограничиваться отдельными разделами.

А.3 Термины и определения

Нет рекомендаций и указаний

А.4 Элементы системы менеджмента качества

А.4.1 Документирование

А.4.1.1 Нет рекомендаций и указаний

А.4.1.2 В ИСО 13485, пункты 4.2.3 и 4.2.5 приведены требования к созданию и контролю документации (включая технические требования и процедуры), а также к записям.

А.4.2 Ответственность руководства

А.4.2.1 Требования к ответственности и полномочиям определены в ИСО 13485, пункт 5.5, а требования к человеческим ресурсам определены в ИСО 13485, пункт 6.2.

В ИСО 13485, требования к ответственности руководства касаются обязательств руководства, ориентации на потребителя, качественной политики, планирования, ответственности, полномочий и взаимодействия, а также анализа со стороны руководства.

А.4.2.2 В разработку, валидацию и текущий контроль процесса стерилизации может быть вовлечено несколько отдельных сторон, каждая из которых несет ответственность за определенные действия. Настоящий международный стандарт требует, чтобы были определены стороны, принимающие на себя конкретные обязанности, и чтобы распределение обязанностей было задокументировано. Данное определение полномочий и ответственности документируется внутри систем(ы) менеджмента качества обозначенных сторон. Сторона, принимающая на себя ответственность за определенные действия, обязана поручить их выполнение персоналу, компетенция которого должна быть предварительно доказана соответствующей подготовкой и квалификацией.

А.4.3 Реализация продукции

Примечание — В ИСО 13485 требования к реализации продукта касаются жизненного цикла продукта, от определения потребностей покупателя, проекта и разработки, закупки, производственного контроля и калибровки контрольно-измерительного оборудования/устройств.

А.4.3.1 Требования к закупке определены в ИСО 13485, пункт 7.4. В частности, следует принять во внимание, что требования в ИСО 13485, пункт 7.4.3 к контролю закупленной продукции относятся ко всем продуктам и услугам, полученным от сторонних организаций.

А.4.3.2 Требования к идентификации и прослеживаемости определены в ИСО 13485, пункт 7.5.3.

А.4.3.3 Требования к калибровке контрольно-измерительных устройств определены в ИСО 13485, пункт 7.6.

А.4.4 Измерение, анализ и улучшение — Контроль несоответствующей продукции

Процедуры для осуществления контроля несоответствующей продукции и корректирующих действий определены в ИСО 13485, пункты 8.3 и 8.5.2, соответственно.

В ИСО 13485 требования к измерению, анализу и улучшению касаются мониторинга в течение процесса, контроля несоответствующего продукта, анализа данных и улучшения (включая корректирующие и предупреждающие действия).

А.5 Описание стерилизующего агента

А.5.1 Стерилизующий агент

Нет рекомендаций и указаний.

А.5.2 Микробоцидная эффективность

Целью описания стерилизующего агента является доказательство микробоцидной эффективности стерилизующего агента, оценка влияния, оказываемого на материалы при выдержке в стерилизующем агенте, а также определение требований к безопасности персонала и защите окружающей среды.

Микробоцидная эффективность горячего воздуха широко описана в дополнительной литературе.

А.5.3 Воздействие на материалы

Воздействие горячего воздуха на материалы вызвано выдержкой в тепле в течение определенных периодов времени. Воздействие на материалы может включать:

- изменения физических свойств, например, смягчение, растрескивание, деформация или изменения формы;
- изменения химических свойств, например, разложение, выработка газов, полимеризация или формирование токсических соединений;
- различные скорости расширения, которые могут привести к повреждению сопряженных частей;
- изменения функциональности материалов или рабочих характеристик продуктов.

Горячий воздух является относительно медленно действующим стерилизующим агентом и обычно требует более высоких температур, чем другие типы стерилизации. Тем не менее, одним из явных преимуществ горячего воздуха является его способность проникать внутрь различных материалов, включая масла, вазелин и закрытые контейнеры, которые не пропускают пар.

На скорость микробиологической деструкции уничтожения может повлиять температура, однородность горячего воздуха среды в течение стерилизации, способность упаковочных материалов пропускать горячий воздух, доступность изделия или составляющих жидкостей для сухожаровой среды и физиологическое состояние бионагрузки на изделии.

А.5.4 Нет рекомендаций и указаний

А.6 Описание процесса и оборудования

А.6.1 Описание процесса

При разработке процесса воздушной стерилизации необходимо принять во внимание чувствительность процесса к значительным изменениям в конфигурации загрузки, начальной температуре загрузки и теплоемкости компонентов загрузки. Факторы, которые могут повлиять на воздушную стерилизацию медицинских изделий, приведены в таблице А.1.

Таблица А.1 — Факторы, влияющие на воздушную стерилизацию медицинских изделий

Переменные	Факторы	Пояснения
Упаковка	Плотность на объем единицы Герметичные швы Пористость Маркировка	Проникание горячего воздуха Прочность швов Поддержание стерильности Сохранение маркировки продуктов во время процесса
Изделие или компонент	Композиция Сложность	Тепловая устойчивость/переносимость Конструкция Снижение температуры Поддержание уровня стерильности Утрата функций
Стерилизатор	Плотность стерилизационной загрузки (например, полностью или частично загружен стерилизатор)	Скорость проникания горячего воздуха в загрузку Скорость охлаждения после стерилизации

Обычно процессы воздушной стерилизации происходят при температурах от 160 °С и выше, несмотря на то, что процессы стерилизации при значительно более низких температурах были разработаны и валидированы. Процессы депирогенизации обычно происходят при температуре от 250 °С и выше.

В зависимости от используемого оборудования, для процесса может требоваться определение разных параметров.

Параметры процесса и допуски: высокие температурные значения процессов воздушной стерилизации ограничивают количество материалов, из которых могут быть изготовлены изделия или упаковка, подлежащие данному типу стерилизации. Максимальная температура, время выдержки и допустимое количество выдержек должны быть выявлены из анализа устойчивости продукта, материалов изготовления, данных о производителях или из исследований разработки и валидации. Напротив, относительно низкая чувствительность применяемых материалов позволяет иметь широкие допуски параметров процесса по сравнению с другими процессами стерилизации.

Минимальная температура для осуществления стерилизации или депирогенизации должна быть выявлена в процессе исследований разработки или валидации. Допуск параметров процесса выявляется из способности контроля стерилизационной системы и стерилизуемых материалов. Изделия, изготовленные из стекла и металла, могут выдерживать более высокие температуры и позволяют применять более широкие температурные и временные допуски. В таких ситуациях температурный диапазон в 5 °С и более являются обычными. См. А.6.2, где рассматриваются стерилизаторы периодического действия и непрерывного действия (конвейерные). В воздушных стерилизаторах непрерывного действия время при (заданной) температуре определяется скоростью движения конвейера. В то время как скорости конвейера регулируются, после установки их значений, они поддерживаются с близкими допусками, при условии, что механическая система и система контроля работают надлежащим образом. Допуски скорости конвейера должны учитываться при минимальном времени, необходимом для осуществления стерилизации или депирогенизации.

В воздушных стерилизаторах периодического действия, как правило, наиболее легко контролируемым параметром является время. Устанавливаются соответствующие допуски. Если для расчета времени стерилизации используется значение F_H, то скорость подъема и падения температуры должна контролироваться.

Газообразная нагревающая среда при воздушной стерилизации имеет низкую теплоемкость. На распределение температуры внутри стерилизатора влияют следующие факторы:

- загрузка (загрузка должна соответствовать той, которая применялась при валидации);
- скорость и распределение воздушного потока (например, наличие заслонок);
- скорость нагнетателя (компрессора);
- действие нагревающих элементов;
- в стерилизационных системах непрерывного действия, температура в прилегающих зонах (или окружающая температура на входе (в) и на выходе из тоннеля), а также скорость движения конвейера по тоннелю.

Механические элементы, входящие в стерилизационную систему, как правило, не устанавливаются под конкретный цикл. Должны быть обеспечены надлежащие рабочие характеристики данных элементов (например, нагнетателя, заслонок, нагревателей).

Если для обеспечения эффективного процесса стерилизации необходима специальная предстерилизационная подготовка продукта, то требования к такой подготовке должны учитываться при валидации. Устанавливается минимальная разрешенная температура изделия, при которой оно может подвергаться процессу стерилизации, так как данное значение влияет на горячий воздух, подаваемый стерилизационным оборудованием. Расположение контрольной измерительной точки и места точек мониторинга процесса: места расположения устройств мониторинга температуры определяются во время валидации процесса. Место расположения должно быть наиболее трудно стерилизуемым (зона наиболее низкой температуры и/или наиболее медленно нагреваемая зона) в загрузке (или в стерилизаторе). Может также использоваться удобное место расположения, имеющее связь с подобной зоной. Последнее определяется в процессе валидации. Если применяется удобное место расположения, то время стерилизации (депирогенизации) устанавливается таким образом, чтобы обеспечить температурное воздействие на наиболее трудно стерилизуемую зону в течение необходимого времени.

Как правило, измеряются температурные значения в стерилизаторе, а не в загрузках. В системах непрерывного действия иногда измерить температуру в загрузке не представляется возможным. В текущих производственных циклах рекомендуется использовать не менее двух устройств для измерения температуры; данные устройства могут быть размещены вместе в выбранной зоне. Если два устройства размещаются отдельно друг от друга, то между ними устанавливается разрешенная погрешность.

При необходимости мониторинг скорости конвейера происходит на поверхности конвейера или в наиболее близкой к поверхности конвейера точке. Такой мониторинг позволяет обнаружить любые проблемы в механизме двигателя. Тем не менее, при анализе механизма двигателя могут быть выявлены другие допустимые участки мониторинга скорости (например, вращение вала), если будет доказано, что по данным участкам можно определить скорость конвейера.

Если внутри стерилизатора контролируется давление, то место мониторинга давления должно находиться в зоне, наиболее вероятной для утечки воздуха из стерилизатора. Например, если в стерилизаторе нагнетается давление с целью сохранения асептической среды, а стерилизатор не герметичен, то устройство контроля давления располагается в точках, открытых для внешней среды.

При проведении процессов воздушной стерилизации запечатанных контейнеров с жидкими и газообразными средами, может возникать необходимость повышения внешнего окружающего давления вследствие нагнетания избыточного давления внутри контейнеров, вызванного вспениванием жидкостей и давлением испаренных газов.

А.6.2 Описание оборудования

А.6.2.1 Требования к оборудованию

Существует две общепринятые категории стерилизационных систем с применением горячего воздуха: периодического действия и непрерывного действия (системы непрерывного действия часто называют «тоннельными» или «конвейерными» стерилизационными системами).

Стерилизационные системы непрерывного действия часто используются для стерилизации или депирогенизации контейнеров с последующим асептическим наполнением. В таких случаях упаковка не используется, продукт стерилизуется в асептической среде и доставляется в асептическую зону. (Стерилизационные системы периодического действия с использованием горячего воздуха могут также применяться для этих целей.)

А.6.2.2 Идентификация

Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.3 Безопасность

Инструкции в письменной форме должны быть доступны с целью предупреждения пользователя о возможной опасности, связанной с эксплуатацией оборудования.

Оборудование, включая стерилизатор, должно соответствовать требованиям национальных постановлений по безопасности той страны, в которой оно будет использоваться.

Для стерилизационных систем периодического действия предпринимаются меры по исключению возможности случайной эксплуатации стерилизатора, пока его двери герметично не закрыты и не заблокированы. Стерилизационная система должна быть оборудована так, чтобы не происходила разгерметизация в процессе нагрева или нагнетания давления в камере. Возможность разгерметизации, разблокировки и открытия дверей должна появляться только по окончании стерилизационного цикла, за исключением случаев, когда обнаружен сбой процесса. Стерилизационная система должна быть оборудована системой возвращения давления в камере к атмосферному и должна позволять открыть загрузочные двери в случае, если происходит ошибка или сбой в автоматическом цикле.

Если загрузка, выгрузка или обслуживание требует вхождения внутрь стерилизационной системы (периодического действия или непрерывного действия), то она должна иметь возможность самоблокировки, а также устройство, запрещающее запуск стерилизационной системы во время проведения в ней работ всем, кроме персонала, проводящего данные работы.

Процедуры выгрузки должны быть разработаны таким образом, чтобы предупредить повреждения упаковки или опасность для персонала, исходящую от горячих материалов. Стерилизационные загрузки извлекаются из стерилизатора и охлаждаются перед применением. Данная процедура охлаждения должна проводиться в зоне без сквозняков и с ограниченным движением.

А.6.2.4 Руководства и инструкции

Должна быть предоставлена информация, позволяющая провести безопасный и надлежащий монтаж, эксплуатацию и текущее обслуживание стерилизационной системы.

Инструкция по монтажу должна включать описание следующих позиций:

- общие размеры и массу стерилизационной системы;
- тип электропитания, напряжение, частоту тока и мощность;
- поток и давление входящего воздуха;
- интенсивность испускаемого звука для обеспечения безопасности оператора;
- система охлаждения, если применяется.

Инструкции для безопасной и эффективной эксплуатации системы должны включать описание следующих позиций:

- сферу применения, тип загрузки и вид упаковки;
- вместительность стерилизатора;
- типы возможных стерилизационных циклов;
- устройства индикации и контроля;
- устройства, обеспечивающие безопасность;
- выхлопная система, если имеется;
- инструкции по безопасности;
- руководство к действию в случае возникновения сбоя.

Руководства и инструкции по обслуживанию и ремонту должны включать следующие позиции:

- действия, выполняемые при процедурах обслуживания;
- рекомендуемый интервал между процедурами обслуживания, расписание или график;
- схемы электрических цепей;
- схемы/чертежи гидравлической системы;
- список запасных частей.

Схема контроля процесса и/или документация по программному обеспечению, необходимая для эксплуатации и обслуживания системы контроля оборудования (или другое поставленное программное обеспечение)

должны быть предоставлены совместно с доказательством валидации. Данная валидация должна быть проведена независимой организацией или, если это допускается, производителем программного обеспечения, согласно требованиям соответствующих частей ИСО 9000.

А.6.2.5 Энергоисточники

А.6.2.5.1 Стерилизационная система разрабатывается с целью функционирования с воздухом или другой газообразной нагревающей средой, не содержащей жидкой воды, профильтрованной до 5 μм и содержащей не более 0,5 мг масла на кубический метр свободного воздуха. Если в стерилизаторе требуется поддержание асептических условий, то нагревающая среда должна проходить через фильтр, задерживающий микробы.

Если стерилизуется запечатанная (упакованная) продукция, то нет необходимости фильтровать от микробов воздух, поступающий в стерилизатор. Тем не менее, в условиях высоких температур, проницаемая упаковка может допускать проникание микроорганизмов, которое не происходит при обычных условиях.

А.6.2.5.2 Требования к покупке стерилизационной системы должны включать характеристики доступной электрической мощности на месте установки. Требуемое напряжение испытывается и устанавливается производителем. Стерилизационная система проектируется и разрабатывается таким образом, чтобы при ее эксплуатации была возможность отключения всех единиц стерилизационного оборудования от основного источника питания.

Подведение и подключение электричества должно проводиться в соответствии с региональными, национальными или местными кодексами.

А.6.2.6 Компоненты

Материалы, применяемые в стерилизационной системе, должны быть устойчивыми к (неблагоприятному) влиянию горячего воздуха и не должны ухудшать качество нагревающей среды или выделять токсичные вещества в количествах, потенциально опасных для здоровья. Система трубопроводов и другие поверхности, к которым может прикасаться персонал, и которые нагреваются до температуры 70 °С и более, изолируются с помощью термостойкого материала. Предусматриваются соединения, в которые могут закладываться температурные или другие датчики мониторинга для испытания температурного распределения и проникания горячего воздуха внутрь продукта. Компоненты, требующие замены (например, HEPA или другие фильтры), должны иметь удобное расположение, а стерилизационная система устанавливается так, чтобы обеспечить к ним легкий доступ.

А.6.2.7 Вспомогательное оборудование

А.6.2.7.1 Подносы, полки, тележки и конвейеры (где применяются), должны быть сконструированы так, чтобы обеспечить одинаковый контакт всех изделий с нагревающей средой. Они должны препятствовать повреждениям продукции и упаковки и обеспечивать их стерильность. Они также должны надежно фиксировать продукцию и предупреждать ее движение в результате потока газа или движения конвейера.

А.6.2.7.2 Горячие отработанные газы должны быть провентилированы с учетом требований по безопасности.

А.6.2.7.3 Если используются фильтры, то они должны быть приемлемыми для подобного применения. Их необходимо регулярно испытывать и менять. Если используются фильтры HEPA, то их необходимо испытывать не реже, чем раз в полгода и сертифицировать, а установленные системы охлаждения должны контролироваться в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

А.6.2.7.4 Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.8 Системы контроля и регистрации

А.6.2.8.1 Стерилизационный цикл контролируется с помощью автоматической программы, в которой установлен один или несколько стерилизационных циклов. Система регистрации данных должна постоянно и четко фиксировать значения установленных параметров процесса на протяжении цикла стерилизации с периодичностью, достаточной для описания скорости изменения температуры и давления, скорости конвейера и времени выдержки.

А.6.2.8.2 Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.8.3 Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.8.4 Возможности выбора и внесения изменений в программы контрольных устройств должны быть ограничены посредством специального ключа, кода, инструмента или других прав доступа для пользователей и администрации.

А.6.2.8.5 Должно быть доказано соответствие применяемых инструментов мониторинга и контроля их предполагаемым функциям. Измерительное оборудование является частью системы менеджмента измерений в соответствии с ИСО 10012.

Следующие рекомендуемые характеристики измерительного оборудования являются достаточными, но могут варьировать, в зависимости от требований к измерительным процессам и рабочих характеристик стерилизационного оборудования.

Устройство контроля температуры должно:

- иметь точность не ниже ±1 % от всего температурного диапазона;

Примечание — Точность должна быть достаточной для доказательства соответствия требованиям.

- быть скорректировано до ±0,5 °С при температуре стерилизации;
- иметь возможность корректировки *in situ* с помощью ключа, кода или инструмента, без необходимости демонтажа устройства.

Устройство контроля давления (если используется) должно иметь точность не ниже ±1,6 %, при шкале диапазона от 0 до 3 бар (300 кПа); и иметь возможность корректировки *in situ* с помощью ключа, кода или инструмента, без необходимости демонтажа устройства.

Устройство контроля времени должно иметь точность не ниже ±1 % для периодов времени более 5 мин и точность не ниже ±2,5 % для периодов времени до 5 мин включительно.

Там, где это возможно, определяется количество систематических ошибок, и ошибки исправляются с помощью применения соответствующих корректирующих факторов.

А.6.2.8.6 Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.8.7 Нет рекомендаций и указаний

А.6.2.9 Программы контроля

А.6.2.9.1 Производитель стерилизационной системы обычно несет ответственность за качество любого предоставленного программного обеспечения. Из соображений конфиденциальности, производитель стерилизационной системы вправе не публиковать список источников программного обеспечения. В этом случае производитель должен предоставить пользователю документ о проведенной валидации, с ссылками на то, на каких этапах и на соответствие каким стандартам была проведена валидация. Схемы электромеханических или других способов контроля также подлежат валидации.

А.6.2.9.2 Пользователь стерилизатора несет ответственность за валидацию любых изменений.

А.7 Определение продукта

А.7.1 Общая информация

Определение продукта включает регистрацию необходимой информации о медицинском изделии, подлежащем стерилизации. Определение продукта включает само медицинское изделие, систему стерилизационного барьера, в которую входит изделие, и другое вспомогательное оборудование, инструкции и иные элементы, составляющие систему стерилизационного барьера. Оно также включает описание предполагаемой функциональности медицинского изделия и процессов производства и стерилизации, а также оценку того, является ли продукт новой разработкой или частью уже существующего семейства продуктов. Следующие позиции должны быть приняты во внимание как части описания продукта:

- физическое описание медицинского изделия (композиция и конфигурация);
- предполагаемое использование медицинского изделия;
- предназначено ли изделие для однократного или многократного использования;
- конструкционные характеристики, которые могут повлиять на выбор процесса стерилизации;
- производственные условия, которые могут повлиять на микробиологическое качество;
- совместимость с процессом стерилизации и технические условия на продукт;
- требуемый УОС;
- упаковка;
- схема стерилизационной загрузки;
- документация всех описанных выше позиций.

А.7.2 Безопасность и рабочие характеристики продукта

А.7.2.1 Нет рекомендаций и указаний

А.7.2.2 В процессе разработки медицинских изделий должны учитываться: функциональность изделия, конструктивные допуски, композиция и конфигурация изделия, а также упаковочные материалы, для обеспечения эффективного проникания стерилянта во все части изделия. Продукт должен быть разработан так, чтобы при выдержке в предполагаемых стерилизационных условиях его функциональность и безопасность не были поставлены под сомнение.

А.7.3 Разъяснения по упаковке

А.7.3.1 Упаковочные материалы для стерилизации горячим воздухом должны:

- выдерживать высокие температуры;
- обеспечивать беспрепятственное проникание горячего воздуха;
- сохранять барьер для микроорганизмов после стерилизации на протяжении всего срока хранения продукта;
- быть устойчивыми к разрывам и проколам;
- быть пригодными к запечатыванию соответствующим способом;
- не иметь в составе токсичных компонентов и медленных красителей, выделять минимум пыли.

А.7.3.2 Упаковочные материалы, не предназначенные для высоких температур воздушной стерилизации, могут расплавиться или загореться, повредив стерилизатор и/или продукцию и рискуя стать причиной пожара.

Учреждения здравоохранения: в маленьких пакетах или контейнерах рекомендуется соблюдать как можно более низкую плотность, чтобы минимизировать вероятность неблагоприятного влияния на скорость и распространение воздушного потока внутри стерилизатора.

А.7.3.3 Первостепенными функциями упаковки стерилизуемых медицинских изделий являются возможность стерилизации содержимого упаковки, поддержание стерильности содержимого упаковки до ее вскрытия и обеспечение перемещения содержимого упаковки без риска контаминации.

А.7.3.4 Нет рекомендаций и указаний

А.7.3.5 Нет рекомендаций и указаний

А.7.4 Микробиологические качество

При разработке цикла воздушной стерилизации, должны учитываться такие факторы, как нахождение микроорганизмов внутри продукта, контакт продукта с контаминированными (зараженными) жидкостями в процессе производства и применение материалов, которые могут способствовать росту микроорганизмов. Восстановление обработанных горячим воздухом спор может также варьировать с течением времени между обработкой и культивацией и в зависимости от условий культивации. Следовательно, подобные условия должны четко контролироваться и документироваться.

Учреждения здравоохранения: вследствие повышенного внимания к микробиологическому качеству возникает потребность в четких процедурах сбора и обработки использованных многоразовых медицинских изделий, а также в процедурах валидации и контроля процессов очистки многоразовых медицинских изделий в соответствии с инструкциями производителя медицинских изделий. Более подробная информация представлена в ИСО 17664 и ИСО 15883-1. При работе с инструментами, выпущенными ранее публикации ИСО 17664, должны соблюдаться региональные или национальные инструкции по очистке, деконтаминации и стерилизации таких медицинских изделий. Также, с особой осторожностью следует применять смазки при работе с медицинскими изделиями, т.к. они могут усиливать контаминацию изделий микробами и осложнять проникание стерилянта.

А.7.4.1 Нет рекомендаций и указаний

А.7.4.2 Нет рекомендаций и указаний

А.7.5 Семейство продуктов

Продукты могут быть сгруппированы в семейства с целью выбора стерилизационного цикла, валидационных мероприятий и для текущего контроля воздушной стерилизации. Семейства продуктов определяются исходя из бионагрузки на продукт, сложности продукта и упаковки, конфигурации и плотности стерилизационной загрузки. Цель данного подхода — классифицировать отдельные продукты и упаковки по их общим свойствам, а затем выявить, какие условия внутри конкретной классификации представляют наибольшую нагрузку. Семейство продуктов может быть представлено основным продуктом, схожим продуктом или моделью продукта. Исследования или разъяснения, согласно которым продукт попадает под конкретную классификацию, должны быть документированы.

Основной продукт может представлять семейство продуктов, если согласно анализу один продукт из всего семейства представляет нагрузку для стерилизационного процесса большую, чем все остальные продукты, относящиеся к данному семейству. В некоторых ситуациях в семействе продуктов может быть несколько основных продуктов. При таких обстоятельствах любой из них может быть выбран как основной, представляющий данное семейство.

Лицо, ответственное за проведение стерилизации, должно принимать участие в периодических анализах семейств продуктов с целью оценки влияния любых изменений продукта или процесса. Результат таких исследований и анализов документируется.

Формальный анализ должен проводиться с определенной периодичностью, чтобы убедиться в валидности всех продуктовых семейств и продуктов, представляющих каждое такое семейство.

Учреждения здравоохранения: в учреждениях здравоохранения обычно в одну упаковку помещают несколько продуктов. Для каждой такой комбинации определяется семейство продуктов. В большинстве случаев установленное семейство продуктов совместимо с семейством продуктов, к которому принадлежит наиболее трудно стерилизуемое медицинское изделие в упаковке.

А.7.6 Биологическая безопасность

Нет рекомендаций и указаний

А.8 Определение процесса

А.8.1 Установка процесса стерилизации: определение процесса предпринимается с целью выявления параметров процесса стерилизации горячим воздухом, которые обеспечат достижение установленных требований к стерильности определенного изделия, не оказывая неблагоприятного влияния на его рабочие характеристики. Следовательно, определение процесса требует вовлечения минимум двух лиц: первого, оценивающего влияние предполагаемых значений переменных процесса (если оно имеется) на продукт и упаковку и второго, определяющего параметры процесса, с помощью которых установленные требования к стерильности продукта будут выполнены.

А.8.2 Параметры процесса: выбор длительности и температуры стерилизационного цикла зависит от конфигурации продукта и способности продукта и упаковки выдерживать высокие температуры под воздействием горячего воздуха. Процессы стерилизации горячим воздухом должны быть разработаны с наиболее узким температурным диапазоном внутри стерилизатора. Исследования по разработке процесса могут проводиться в испытательном стерилизаторе, если производственный стерилизатор обеспечивает идентичные параметры процесса.

А.8.3 Уровень обеспечения стерильности: нет рекомендаций и указаний.

А.8.4 Бионагрузка: см. приложение Е для получения дополнительной информации о бионагрузке.

А.8.5 Биологический индикатор: см. приложения С, D и Е.

А.8.6 Химический индикатор: нет рекомендаций и указаний.

А.8.7 Устройство контроля процесса (УКП): УКП обычно содержат известную популяцию спор *Bacillus atrophaeus* или другой штамм микроорганизмов с доказанной резистентностью к горячему воздуху, равной или большей, чем резистентность *var. B. atrophaeus*. Существует несколько типов УКП, которые должны включать, но не ограничиваться следующими составляющими:

- Инокулированный продукт: фактический продукт может быть прямо или косвенно инокулирован спорами известной популяции и резистентности. Прямая инокуляция осуществляется путем нанесения на изделие жидкой суспензии. Косвенная инокуляция осуществляется путем помещения инокулированного носителя на поверхность или внутрь изделия или внутрь упаковки.

Результатом прямой инокуляции продукта может быть переменная резистентность инокулированного материала вследствие закупорки спор на поверхности или внутри продукта, процессов на поверхности и/или других факторов окружающей среды. Следовательно, необходимо валидировать данную методику, чтобы гарантировать, что резистентность инокулированной модели продукта в достаточной степени сопоставима с резистентностью настоящего продукта. Восстановление прививочного материала также должно быть валидировано. См. Gillis и Schmidt, West и ИСО 11737-1 для получения дополнительной информации.

- Инокулированная модель продукта: модель продукта состоит из частей изделия или комбинации компонентов, представляющих наибольшую нагрузку на процесс, при этом соответственно представляющих все изделия данного семейства продуктов. Модель изделия может быть инокулирована прямым или косвенным путем.

- Инокулированный носитель: носитель, например, бумажная полоска, диск или другая подложка, может быть инокулирован спорами известной популяции и резистентности. Для того, чтобы применять инокулированный носитель при разработке цикла, резистентность инокулированного носителя должна коррелировать с резистентностью инокулированного продукта, модели продукта или натурального продукта.

- Натуральный продукт: продукт с бионагрузкой естественного происхождения может применяться в качестве системы микробиологического испытания метода абсолютной бионагрузки при разработке цикла. При использовании натурального продукта применяется программа контроля бионагрузки, отвечающая требованиям ИСО 11737-1 и определяющая количество, распространение и резистентность бионагрузки перед стерилизацией.

Модель продукта может представлять семейство продуктов, если она представляет собой нагрузку на процесс стерилизации, равную или большую, чем представляют продукты данного семейства. Модель продукта не предназначена для клинического использования; она изготовлена только для разработки стерилизационного цикла, валидации и текущей производственной стерилизации. Моделью продукта может являться:

a) продукт, схожий с действительным по материалам изготовления, размеру, сложности и упаковке, проходящий через схожие производственные процессы (например, часть материала для имплантатов, которая проходит полный производственный процесс);

b) упакованная комбинация компонентов продуктов одного семейства, которые редко применяются совместно (например, система трубок, включающая различные фильтры, зажимы и задвижки, являющиеся компонентами других изделий в семействе продуктов);

c) изделие, имеющее схожие характеристики теплопроводности.

А.8.8 Испытания на стерильность: нет рекомендаций и указаний.

А.8.9 Анализ рисков: нет рекомендаций и указаний.

А.8.10 Депирогенизация: тепловое разрушение горячим воздухом (конвекция, теплопроводность или печи, испускающие тепло) является наиболее часто встречающимся и эффективным способом разрушения пирогенного материала бактериального происхождения (эндотоксин). Депирогенизация горячим воздухом является эффективным методом для термостойких материалов, таких как стекло, металлическое оборудование и инструменты, а также для теплостойких химикатов, восков и масел.

Стандартным условием депирогенизации, описанным в научных текстах и сборниках, является выдержка при температуре не ниже 250 °С, на протяжении более 30 минут (Sweet и Huxsoll). Эффективное разрушение бактериального эндотоксина также происходит при температуре более 180 °С на протяжении 3 часов и более. Более низкие температуры горячего воздуха (например, 175 °С или менее) являются недостаточными для разрушения минимум 2 log пирогенных единиц (Akers, et al.,; Ludwig и Avis). Например, при 170 °С для сокращения от 3 log до 5 log единиц эндотоксина требуется время обработки более 1000 минут.

Валидация должна завершаться доказательством сокращения эндотоксина на 3 log.

На одно или несколько трудно стерилизуемых изделий наносится 1000 или более международных единиц USP (IU) биологически активного эндотоксина.

Наличие эндотоксина измеряется в контролируемом изделии, не подверженном тепловому разрушению и в обработанных трудно стерилизуемых изделиях.

Испытание на эндотоксин должно быть тестом Limulus Amebocyte Lysate (LAL).

Если валидируется более низкий уровень сокращения IU, то выполняется программа текущего мониторинга уровней эндотоксина на изделиях перед обработкой, чтобы убедиться в том, что они не превышают валидированный уровень.

При проведении цикла валидации процесса депирогенизации должна учитываться природа эндотоксина. Существуют различные уровни разрушения эндотоксина. Доказано, что эндотоксины, приготовленные в коммерческих целях без фильтров (например, лактоза, гликоль полиэтилена), имеют наибольшую резистентность к выдержке в горячем воздухе и, таким образом, считаются наиболее трудно стерилизуемыми (Ludwig и Avis).

Разрушение эндотоксина не происходит по обыкновенному логарифмическому снижению, которое наблюдается при исследованиях на однородных суспензиях спор. Было доказано, что кинетика инактивации эндотоксина (от) *E.coli, S.typhosa, Serratia marcescens* и *Pseudomonas aeruginosa* является нелинейным вторичным процессом (Tsuji и Harrison). При исследованиях инактивации или удаления эндотоксина крайне важно обеспечить достоверное восстановление эндотоксина от трудно стерилизуемых изделий (Avis, et al; Ludwig и Avis).

С целью обеспечения депирогенизации необходимо каждое изделие в печи или тоннеле выдерживать при температуре, не ниже установленной, в течение времени, не менее установленного.

А.9 Валидация

А.9.1 Общая информация

Валидационная программа проводится с целью анализа надежности процессов стерилизации и депирогенизации. (Дальнейшие упоминания термина «стерилизация» будут также подразумевать под собой процесс депирогенизации, где он применим.) Следовательно, протокол валидации должен подробно описывать что, когда и как должно измеряться. Отдельная часть протокола посвящается интерпретации результатов. В реальности объективная валидация возможна только в том случае, если требования, по которым определяется и оценивается процесс стерилизации, установлены перед процессом валидации. Соответствие требованиям системы качества, в частности ИСО 13485, обеспечивает четкую и объективную валидацию.

Необходимо пристально следить за тем, чтобы физические параметры на протяжении всего цикла стерилизации (не только во время фазы выдержки), были аналогичны параметрам, установленным во время разработки цикла. Подготовительная фаза (нагрева) может обеспечить значительную микробиологическую летальность загрузки.

Анализ данных, полученных в процессе валидации, показывает, что конкретный цикл стерилизации в определенной стерилизационной системе обеспечивает или не обеспечивает стерильность установленной загрузки.

Дословно предложение звучит именно так, но, может быть, его переделать на следующий вариант: Анализ данных, полученных в процессе валидации, показывает, обеспечивает или не обеспечивает конкретный цикл стерилизации стерильность установленной загрузки в определенной стерилизационной.

Таким образом, валидация связана не только со стерилизационной системой, но и с загрузкой и ее конфигурацией.

В зависимости от степени однородности загрузки и ее схемы, определяют необходимое количество температурных датчиков. При смешанных загрузках возможно увеличение количества используемых датчиков. Минимум один датчик размещают рядом с датчиком мониторинга и контроля. Могут быть использованы дополнительные датчики.

Достоверная интерпретация результатов возможна только в том случае, если перед проведением валидации были установлены соответствующие критерии. Адаптация требований к результатам валидации противоречит любой системе качества и правилам. Если процесс стерилизации выходит за установленные пределы, то необходим опыт и знание дела для интерпретации результатов и выявления проблемы, вызывающей несоответствия.

Валидация может быть запланирована как измерительная процедура (или пробный запуск) между пробными производственными запусками уже валидированных загрузок. Тем не менее, прерывание валидационных процедур из-за графика не отменяет необходимости доказательства воспроизводимости процесса посредством проведения нескольких процессов валидации подряд. Таким образом, в случае неудовлетворительной процедуры валидации выполняют новую последовательность валидационных процедур после исследования и исправления причин сбоев процесса. Однако нет необходимости инициировать новую последовательность валидационных процедур, если валидационная процедура была прервана из-за непредвиденного сбоя или отказа системы или механизма, не имеющего прямого влияния на ту систему, валидация которой проходила в момент неисправности. К косвенным сбоям относятся, например, перебои электричества, недостаток обслуживания и отказ внешнего контрольного оборудования. Косвенный сбой документально фиксируют как прерванный процесс, но не как неудовлетворительная проверка валидации, если фактор, по причине которого произошел сбой процесса, в действительности не имеет прямого отношения к контролю или эксплуатационным характеристикам валидируемого процесса или оборудования. Как правило, выполнение прерванного процесса переносят на другое время.

IQ, OQ и PQ являются частью процесса контроля разработки и должны проводиться согласно соответствующим протоколам.

Достоверность результатов валидации зависит от степени точности и воспроизмодимости измеряемого процесса. Калибровка совместно с валидацией обеспечивают правильность, точность и чувствительность измерительного оборудования, применяемого при валидации, а также оборудования, которое обеспечивает, считывает, фиксирует или иными способами контролирует установленные параметры процесса. Технические требования к калибровке для валидации включают диагностические значения и пределы допусков для большей точности. Программа валидации должна обеспечивать условия для работы с параметрами, не поддающимися калибровке.

Калибровочные стандарты должны быть аналогичны национальным или международным стандартам.

А.9.1.1 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.1.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.2 Аттестация монтажа (IQ)

План IQ включает мероприятия, выполнение которых обеспечивает соответствие стерилизационной системы и сопутствующих сервисных энергоисточников техническим требованиям, а также безопасность и пригодность к использованию стерилизатора.

По завершении IQ подготавливают рисунки смонтированного оборудования, так как фактический результат установки может отличаться от схемы, изображенной в спецификации.

А.9.2.1 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.2.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.3 Аттестация функционирования (OQ)

А.9.3.1 План OQ включает исследование, результат которого показывает способность стерилизационной системы выполнять требуемый процесс в отсутствие продукта. Тележки, подносы или полки, предназначенные для фиксации на них изделий, должны находиться внутри стерилизатора. OQ показывает, что все стерилизационное оборудование и сопутствующие изделия поставлены и установлены в соответствии с техническими требованиями (условиями).

А.9.3.2 Температурные датчики распределяют по всему объему загрузки. Места их расположения должны быть следующими.

- предполагаемые наиболее горячие зоны (например, в местах подачи горячего воздуха);
- предполагаемые наиболее холодные зоны (например, вблизи дверей или в наиболее удаленных мест от зон подачи горячего воздуха);
- места вблизи зафиксированных в стерилизаторе температурных датчиков;
- вверху, в геометрическом центре и внизу загрузки, распределенные однородно.

В маленькие стерилизаторы периодического действия помещают минимум три температурных датчика или один температурный датчик на 0,028 м^3 (1 фут^3) при объеме стерилизатора не более 0,28 м^3 (10 футов^3). Минимум десять температурных датчиков должны помещаться в стерилизаторах объемом от 0,28 м^3 и более. Количество датчиков определяется фактическим температурным диапазоном и техническими требованиями. Чем уже температурный диапазон внутри стерилизатора, тем меньше требуется температурных датчиков. Мониторинг температуры осуществляют на протяжении всего цикла, запрограммированного на наиболее длительное предполагаемое время выдержки.

В стерилизационных системах непрерывного действия (тоннельных) мониторинг температуры осуществляют на конвейерном ремне. Датчики прикрепляют таким образом, чтобы охватывать края зон с изделиями и центр. Если стерилизационная система содержит несколько температурных зон, то должен быть осуществлен мониторинг каждой зоны. Точка мониторинга располагается над краями самых высоких изделий. Если температурные датчики меняются (например, если мониторинг разных температурных зон осуществляется в разное время), то устанавливают контрольную позицию для возможности сравнения температур из разных зон. Если стерилизатор не разделен по зонам, то мониторинг температуры осуществляют в месте нагрева (входа), месте выдержки и месте охлаждения (выхода). Места размещения датчиков должны охватывать зону над максимальной высотой изделий и все пространство по ширине изделия. Также должны охватываться точки расположения контрольных датчиков. Мониторинг температуры должен быть осуществлен не менее, чем в десяти контрольных точках. В более объемных стерилизаторах мониторинг осуществляют не менее, чем в пяти контрольных точках на каждые 2,8 м^3 (100 футов^3) загруженного объема. Температура должна быть измерена при равных рабочих условиях на протяжении максимального времени выдержки. Возможно, стерилизационную систему непрерывного действия потребуется довести до рабочей температуры перед началом составления температурной карты.

Если необходимо нагнетание давления в стерилизатор или тоннель, то измерения проводят в местах, где наиболее вероятна утечка газообразной нагревающей среды. В тоннелях это, как правило, места входа и выхода.

Дополнительные параметры, обязательные для измерения в процессе валидации, включают:

- скорость потока и однородность нагревающей среды;
- силу тока, получаемую от электрических нагревателей;
- скорость конвейера, если применимо.

А.9.4 Аттестация эксплуатируемого оборудования (PQ)

А.9.4.1 Общая информация

А.9.4.1.1 PQ подтверждает, что оборудование стабильно работает в соответствии с разработанными критериями и в результате процесса получаются изделия, соответствующие техническим условиям. Аттестацию эксплуатируемого оборудования проводят на оборудовании, которое используется для стерилизации продукции. PQ включает физическую аттестацию и микробиологическую аттестацию. Примеры значительных изменений, подлежащих аттестации охватывают:

- упаковку;
- конструкцию продукта;
- конфигурацию и плотность стерилизационной загрузки;
- стерилизационное оборудование;
- процесс стерилизации.

Влияние подобных изменений определяют на всех стадиях процесса стерилизации.

А.9.4.1.2 Аттестацию эксплуатируемого оборудования проводят с целью доказательства его способности обеспечивать определенные физические условия в пределах установленных допусков внутри стерилизационной загрузки на протяжении процесса.

А.9.4.1.3 Различные загрузки и их модификации анализируют, чтобы выявить разрешенный диапазон типов изделий и упаковки, а также плотности загрузки, подлежащих стерилизации в каждом конкретном процессе.

А.9.4.1.4 См. А.9.4.1.3.

А.9.4.1.5 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.1.6 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.2 Аттестация эксплуатируемого оборудования — физическая

А.9.4.2.1 Температурный профиль стерилизационной загрузки определяют для каждой представительной схемы загрузки. С помощью рекомендуемого количества температурных датчиков для пустого стерилизатора в процессе OQ определяют адекватный профиль загрузки. Температура изделия перед его помещением в стерилизатор должна быть равна или ниже минимальной установленной температуры (см. 9.4.1), кроме случаев, когда процесс контролируется при помощи температуры загрузки. Температурные датчики распределяют по всему объему загрузки, в частности, в потенциально горячих или холодных точках или зонах.

В процессе физической PQ одновременно осуществляют мониторинг внутренней (проникание) и внешней (распространение) температур. В результате такого мониторинга может быть выявлено присутствие непредвиденных проблем, которые могли возникнуть в загруженных или пустых стерилизаторах; в таких случаях, рекомендованное выше количество температурных датчиков должно быть увеличено вдвое.

Должно быть подтверждено соответствие продукта установленным требованиям по безопасности, качеству и рабочим характеристикам после выдержки в процессе стерилизации при высших допусках параметров процесса.

А.9.4.2.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.2.3 Воспроизводимость производственного цикла подтверждают путем проведения минимум трех циклов при номинальных параметрах процесса с наиболее трудно стерилизуемой загрузкой при полном стерилизаторе в каждом цикле. Чтобы доказать, что параметры при минимальной загруженности стерилизатора не противоречат параметрам при его максимальной загруженности, проводят не менее одного цикла с минимальной загрузкой. Если планируется стерилизовать смешанные загрузки, то должно быть проведено достаточное количество циклов, чтобы доказать, что при смешанных загрузках параметры процесса неизменны.

А.9.4.2.4 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.3 Аттестация эксплуатируемого оборудования – Микробиологическая

А.9.4.3.1 Микробиологическая аттестация включает минимум три дробных цикла, которые демонстрируют воспроизводимую гибель от цикла к циклу и однородную гибель во всех зонах стерилизатора или тоннеля при его полной загруженности наиболее трудно стерилизуемыми изделиями. Данные циклы должны обеспечивать меньшую летальность, которая может быть достигнута путем сокращения времени выдержки и/или температуры, чем производственный процесс.

Тип БИ (биологического индикатора) или УКП (устройства контроля процесса) определяется типом выбранной микробиологической валидации (см. 8.3 и 8.4). Если при текущем производстве будет использоваться внешнее или другое измерительное микробиологическое устройство, то оно должно быть включено в процесс микробиологической аттестации.

А.9.4.3.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.3.3 Биологические индикаторы или другие УКП помещают внутрь загрузки на основании данных, полученных в процессе физической аттестации эксплуатируемого оборудования (А.9.4.1).

Количество точек расположения БИ или УКП определяют температурным диапазоном и техническими требованиями. Чем уже температурный диапазон внутри стерилизатора, тем меньше требуется точек размещения БИ или УКП. В маленьких стерилизаторах периодического действия (объемом 0,28 $м^3$ или менее) должно быть не менее десяти точек размещения БИ или УКП. В более крупных стерилизаторах непрерывного действия (объемом более 0,28 $м^3$) должно быть не менее двадцати точек размещения БИ или УКП. Каждый температурный датчик должен быть расположен рядом с местом помещения БИ или УКП.

В рамках непрерывных (тоннельных) стерилизационных систем определяют микробиологическую гибель на всем конвейерном ремне. Биологические индикаторы или другие УКП помещают внутрь изделий, находящихся на ремне, охватывая края зоны расположения продуктов и центр. Кроме этого, БИ и УКП должны присутствовать в начале, середине и конце каждого производственного цикла. Биологические индикаторы или другие УКП помещают в наиболее трудно стерилизуемое изделие, которое обычно является самым большим. Минимум десять БИ или других УКП должны пройти весь тоннель в процессе каждого их трех запусков, при равных условиях внутри тоннеля. Запуски должны проводить в три разных дня, а тоннель должен быть закрыт в промежутке между каждым запуском. Может возникнуть необходимость доведения стерилизационной системы непрерывного действия до рабочей температуры перед проведением микробиологической аттестации. Микробиологический мониторинг проводят при дробном времени выдержки, установленном путем регулировки скорости конвейера. Каждый температурный датчик располагают рядом с местом помещения БИ или УКП. Вследствие того, что постоянный мониторинг температуры загрузки на протяжении производственного цикла в стерилизационных системах непрерывного действия (тоннельных) не является практичным, температуру загрузки измеряют, как минимум, в начале, середине и по окончании каждого производственного запуска.

А.9.4.3.4 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.3.5 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.4 Аттестация эксплуатируемого оборудования – Депирогенизация

Для валидации процессов депирогенизации вместо БИ или других УКП используют стандартную нагрузку эндотоксинами. Количество и расположение нагрузок эндотоксинами определяет руководство, приведенное в А.9.4.3.3 по БИ и УКП. Сокращение на 3 log стандартной нагрузки эндотоксинами является обычным; тем не менее, существует возможность валидации более низкого уровня сокращения при условии наличия программы, которая обеспечивает контроль уровня пирогенов в валидированных пределах.

А.9.4.4.1 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.4.4.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.9.5 Дополнительные системы стерилизации

Эквивалентность конкретного процесса стерилизации может быть установлена путем сравнения данных, полученных при проведении процесса стерилизации в потенциальном оборудовании, и данных, полученных при проведении аналогичного процесса стерилизации в существующем оборудовании. Данное сравнение обеспечивает оценку способности оборудования поддерживать необходимые и воспроизводимые условия обработки наиболее трудно стерилизуемых продуктовых загрузок. Данные технические условия уже прошли валидацию во время аттестации эксплуатируемого оборудования процесса стерилизации на существующем оборудовании. Потенциальное оборудование процесса стерилизации также сравнивают с существующим оборудованием для выявления того, насколько значительны различия между ними. IQ и OQ должны быть проведены повторно для потенциального оборудования с целью доказательства пригодности данного оборудования для проведения процесса стерилизации.

Анализ эквивалентности — это трехфазный процесс, состоящий из анализа разработки и инженерно-технических работ (фаза 1), анализа и оценки процесса (фаза 2) и микробиологического анализа (фаза 3).

Фаза 1: анализ разработки и инженерно-технических работ заключается в сравнении оборудования, применяемого в потенциальной системе стерилизационных процессов, с существующей системой стерилизационных процессов, прошедшей валидацию. Факторы, которые стоит принимать во внимание, включают:

- объем стерилизаторов;
- полезный объем стерилизаторов;
- доступное количество джоулей на кубический метр источника горячего воздуха для стерилизаторов;
- производительность системы циркуляции стерилизаторов;
- время выравнивания в стерилизаторах;
- однородность температуры в стерилизаторах;
- общее время циклов в стерилизаторах;
- скорость конвейера, если используется.

Результат данного анализа является основанием для определения степени дальнейших аттестационных испытаний, необходимых во второй и третьей фазе. Если анализ показывает, что оборудование не является аналогичным, то эквивалентность процесса может быть установлена на основании результатов второй и третьей фаз. Как правило, чем более высокое сходство между потенциальным оборудованием и существующим оборудованием, тем меньше испытаний требуется в последующих фазах.

Фаза 2: вторая фаза установления эквивалентности предполагает анализ всех данных процесса, связанных с валидированным процессом в потенциальном оборудовании. Эти данные сравниваются с ограничениями технических требований к конкретному процессу стерилизации. Ограничения технических требований — это те, которые были установлены при первичной валидации процесса стерилизации на существующем оборудовании. Технические требования, критерии приема и конфигурация загрузки должны быть идентичны тем, которые определены для валидационных исследований первичного процесса. Статистические методы оценки главных тенденций испытательных данных и степень их изменчивости могут использоваться в качестве помощи при данном анализе.

Должен быть проведен сравнительный анализ всех профилей загрузок внутри каждого потенциального стерилизатора. Данный анализ проводят с применением существующих параметров процесса. Критические параметры процесса определяются перед проведением анализа. Данные параметры включают распределение и контроль температуры продукции внутри загрузки на протяжении всего цикла, а также время нагрева и охлаждения продукта.

Сравнение запускаемых в стерилизаторе процессов должно показывать, что все они одинаково соответствуют предельным техническим требованиям процесса и другим критериям приемлемости. Если проанализированные данные соответствуют критериям приемлемости, то может проводиться сокращенная микробиологическая аттестация эксплуатируемого оборудования с продуктом (см. таблицу А.2) для валидации потенциальных стерилизаторов. Полученные данные должны быть проанализированы и скомпилированы в формате, который обеспечит возможность их применения при определении эквивалентности процессов в будущем.

Если критерии соответствия не достигнуты при анализе и оценке процесса, то доказательство эквивалентности процессов не представляется возможным, даже если в результате других фаз эквивалентность будет достигнута.

Фаза 3: третьей фазой анализа эквивалентности процесса является проведение микробиологической оценки. Такая оценка состоит из рассмотрения любых факторов, способных повлиять на летальность, которую обеспечивает процесс стерилизации.

Факторы, необходимые для оценки, включают любые изменения места проведения стерилизации или производства, которые могут повлиять на уровень бионагрузки продукта перед стерилизацией. Увеличение расстояния между местом производства и местом стерилизации может привести к увеличению уровня бионагрузки, особенно если продукт благоприятен для микробиологического роста. Различия в производственных средах могут привести к изготовлению изделий с более высокими уровнями бионагрузки, чем было установлено при валидации, даже если продукт не благоприятен для микробиологического роста.

Оценка результатов: в зависимости от результатов микробиологической оценки и результатов фазы 1 и фазы 2 принимают решение о проведении или непроведении микробиологической PQ (см. таблицу А.2). Если заключения об оценке разработки и инженерно-технических работ (фаза 1), анализе и оценке процесса (фаза 2) и микробиологической оценке (фаза 3) показывают эквивалентность, то проведение микробиологической PQ не обязательно.

Таблица А.2 — Оценка результатов

Фаза 1 Оценка разработки и инженерно-технических работ	Фаза 2 Анализ и оценка процесса	Фаза 3 Микробиологическая оценка	Минимальное количество проведения процедуры микробиологической PQ
Эквивалентно	Эквивалентно	Эквивалентно	Нет
Не эквивалентно	Эквивалентно	Эквивалентно	1
Эквивалентно	Эквивалентно	Не эквивалентно	1
Не эквивалентно	Эквивалентно	Не эквивалентно	1
Эквивалентно или не эквивалентно	Не эквивалентно	Эквивалентно или не эквивалентно	3

Если в результате фазы 2 или фазы 1 либо фазы 3 получено заключение об эквивалентности процессов, или если только в результате фазы 2 получено заключение об эквивалентности процессов, то микробиологическую PQ проводят не менее одного раза (см. таблицу А.2). Такая микробиологическая аттестация эксплуатируемого оборудования является достаточной для доказательства достижения необходимого УОС (уровня обеспечения стерильности), даже если в результате оценки оборудования или микробиологической оценки не установлена эквивалентность.

Если в результате фазы 2 получено заключение о неэквивалентности процессов, то процесс считается «неэквивалентным» и подлежит полной валидации в соответствии с требованиями настоящего стандарта перед применением потенциального оборудования. Результаты фазы 1 или фазы 3 в этом случае не влияют на заключение о «неэквивалентности».

Если требуется проведение одной или нескольких процедур PQ, то для оценки рабочих характеристик потенциального оборудования используют такие факторы, как тип цикла, пределы технических характеристик и требования к летальности, установленные при валидации существующего процесса. Пределы технических требований, требования к летальности и критерии приемлемости определяют перед проведением микробиологической PQ.

Поддержание эквивалентности: установленная программа эквивалентности процесса определяет требования, которым должно соответствовать оборудование, чтобы ежегодно обеспечивать воспроизводимые рабочие характеристики. С помощью анализа выявляют допустимый диапазон рабочих параметров и уровень изменчивости, чтобы поддерживать эквивалентность из года в год. Все решения, влияющие на результат анализа эквивалентности потенциального оборудования существующему оборудованию, применяемому в процессах стерилизации, должны быть документированы. Пакет документов должен включать следующий минимум:

- полные технические характеристики потенциального оборудования, полностью описывающие оборудование, рабочие характеристики и допуски, а также ссылку на/справку или список применяемых рабочих процедур, процедур калибровки и график обслуживания;

- данные или оценку способности оборудования обеспечивать условия для предполагаемого процесса со ссылкой на текущую OQ;

- результаты сравнения потенциального оборудования и существующего, валидированного оборудования, которые должны четко показывать, что все главные системы и критические параметры прошли оценку; а также привести статистический анализ, если таковой имеется;

- данные или оценку состояния изделия в процессе обработки в потенциальном оборудовании с целью доказательства эквивалентности существующему процессу;

- результаты оценки дополнительных факторов, которые могут повлиять на летальность стерилизационного процесса;

- документированное заключение о том, что потенциальное оборудование является эквивалентным оборудованию, которое, согласно текущему валидационному исследованию, обеспечивает достижение установленного УОС; отчет или ссылку на результаты любых дополнительных испытаний, проведенных с целью подкрепления существующего валидационного исследования, и последующих испытаний для подтверждения/аттестации текущего выпуска изделия после существующего, валидированного цикла;

- разрешение специалиста по стерилизации и других лиц, в соответствии с требованиями практики контроля изменений, принятыми внутри организации;

- список приемлемых процедур работы со стерилизатором и выпущенные или измененные технические условия для авторизации использования потенциального оборудования для текущей обработки изделия.

А.9.6 Анализ и утверждение валидации

А.9.6.1 Отчет о валидации должен быть утвержден согласно тем же функциям, по которым утверждается оригинальный протокол.

А.9.6.2 По завершении валидационной программы результаты испытаний должны быть скомпилированы в отчет о валидации. Отчет о валидации должен включать или упоминать (ссылаться на) следующее:

- подробности о простерилизованных изделиях (включая упаковку и схему загрузки внутри стерилизатора);
- технические характеристики стерилизатора;
- данные о IQ/OQ;
- зарегистрированные физические и биологические данные обо всех запусках PQ;
- доказательства того, что в процессе PQ все датчики, регистрирующие устройства и пр. были откалиброваны;
- информацию для проведения оценки и переаттестации в будущем;
- протокол(ы) о валидации;
- выполненные документированные процедуры;
- документированные рабочие процедуры с учетом ограничений контроля процесса;
- процедуры обслуживания и калибровки;
- в случае биологического сбоя или неполадок оборудования — факт сбоя и предпринятые корректирующие действия.

А.10 Текущий мониторинг и контроль

А.10.1 Текущий контроль

А.10.1.1 На стадии разработки и аттестации подтверждают работоспособность и воспроизводимость процесса. Во время проведения данной оценки контрольные переменные определяют и регистрируют в документе о валидации процесса. Основываясь на данных, полученных при валидации, разрабатывают документированные процедуры текущего проведения процесса и его контроля. В соответствии с документированными процедурами, осуществляют считывание и мониторинг наиболее значимых контрольных переменных (материалы, загрузка, рабочие параметры и прочее) в процессе текущей эксплуатации стерилизатора с целью верификации контроля и приемлемости процесса.

Взаимозависимость между регулятором температуры, контролирующей программой (если применяется), датчиком температуры в стерилизаторе и распределением температуры внутри загрузки устанавливают для подтверждения того, что изделия во всех точках расположения внутри стерилизатора достигают определенного времени выдержки при заданной температуре.

Датчик времени настраивают так, чтобы отображать минимальное время выдержки в точке стерилизатора, в которой установленные значения достигаются позже других. В случаях, когда необходимо проводить замеры времени вручную, интервалы документирования температурных значений должны быть определены соответствующим образом, основываясь на продолжительности периода выдержки.

Время, необходимое для достижения установленного значения (время нагревания) оценивают и документируют в каждом цикле с целью проверки контроля процесса и обеспечения поддержания целостности продукта.

Установки воздушных потоков в стерилизаторах, которые ими оснащены, документируют, и они должны соответствовать техническим требованиям. Считывание значений давления в стерилизаторах, оснащенных данными системами, (документально) регистрируют и оценивают после каждого цикла.

В системах непрерывного действия скорость конвейера оценивают и документируют после каждого стерилизационного цикла.

А.10.1.2 Конфигурацию загрузки проверяют на предмет соответствия конфигурации, установленной в процессе аттестации. Аттестация нового размера загрузки может быть проведена путем сравнения температурного распределения в процессе валидационных исследований минимальной и максимальной загрузки. Если эквивалентность минимальной и максимальной загрузок подтверждается, то загрузки средних размеров считаются аттестованными.

А.10.1.3 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.1.4 Автоматические системы контроля обеспечивают регистрацию мероприятий стерилизационного процесса. Зарегистрированные данные сравнивают с рабочими параметрами, указанными в документированных

процедурах и подписанными лицом, проверяющим приемлемость стерилизационного процесса. Система регистрации данных вручную имеет определенный формат записи информации о стерилизационной загрузке и ее конфигурации, определении цикла, дате запуска и таких параметрах процесса, как время, температура, воздушный поток и (если применяется) значение давления. Эту информацию собирают в процессе проведения цикла или считывают с дистанционных систем наблюдения.

А.10.1.5 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.1.6 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.1.7 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.1.8 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.1.9 Нет рекомендаций и указаний.

А.10.2 Текущий мониторинг

Нет рекомендаций и указаний.

А.10.3 Места расположения контрольных точек

Биологические индикаторы размещают внутри загрузки в наиболее трудно стерилизуемых точках. В качестве альтернативы могут применяться УКП. В точки, которые выдерживают при определенной температуре в течение наименьшего времени, закладывают БИ или УКП.

Если установлен параметрический выпуск, то микробиологический контроль с помощью БИ или УКП и микробиологическое испытание изделия после стерилизации не требуются.

А.11 Выпуск продукта после стерилизации/депирогенизации

А.11.1 Если параметры процесса выходят за пределы установленных допусков, то продукт не должен быть допущен к использованию. Продукт оценивают в соответствии с процедурами оценки несоответствующего продукта. Решение о невыпуске продукта подлежит документальной регистрации.

Валидационные мероприятия должны учитывать возможность повторной стерилизации продукта и упаковки, а также влияние повторных выдержек в процессе воздушной стерилизации на рабочие характеристики продукта. Если продукт стерилизуют повторно по причине того, что первичная выдержка в процессе воздушной стерилизации не соответствовала техническим условиям, то зарегистрированные данные о первичном процессе стерилизации или ссылка на них должны быть включены в информационную папку о стерилизации или в серийный протокол.

А.11.2 Если было доказано, что процесс воздушной стерилизации, работающий внутри установленных допусков, является эффективным и воспроизводимым, то подтверждение того, что параметры процесса находились внутри установленных пределов, считают доказательством достоверности данного цикла. Параметрический выпуск является декларацией эффективности стерилизации продукта, на основании прямых измерений и оценки физических параметров внутри стерилизатора. Параметрический выпуск не требует наличия других образцов или испытаний с использованием индикаторов.

Если для мониторинга стерилизационного цикла с последующим выпуском продукта используются БИ или другие УКП, то данные о физических стерилизационных параметрах и результаты испытаний индикаторами анализируют с целью доказательства эффективности проведенного процесса воздушной стерилизации. Руководство к выбору, использованию и интерпретации результатов биологических индикаторов содержится в ИСО 14161.

А.11.3 Нет рекомендаций и указаний.

А.11.4 В случае обнаружения несоответствия физическим техническим требованиям или недостижения БИ или УКП установленных требований, стерилизационную загрузку изолируют, причины сбоя устанавливают и все исследования документируют.

А.12 Поддержание эффективности процесса

А.12.1 Общая информация

Целью данного мероприятия является определение и реализация периодических проверок и испытаний, необходимых для гарантии того, что воздействие установленного процесса стерилизации на изделия при текущей обработке является воспроизводимым.

С целью гарантии того, что процесс стерилизации постоянно обеспечивает требуемый УОС, необходимо анализировать любые изменения в изделии или упаковке, в процессе или оборудовании. Рекомендуется применять всестороннюю систему контроля изменений, вносимых в изделие и в процесс. Любое изменение, которое влечет за собой сомнения в степени летальности стерилизационной загрузки на выходе, должно инициировать повторную проверку.

Для учреждений здравоохранения, стерилизующих многоразовые медицинские изделия, эффективность процесса очистки периодически оценивают для подтверждения того, что процесс является эффективным и обеспечивает соответствующее сокращение бионагрузки непосредственно перед (повторным) процессом стерилизации медицинского изделия. Медицинские изделия, прошедшие процесс деконтаминации, осматривают на предмет визуальной чистоты перед процессом (повторной) стерилизации. Медицинские изделия, которые не являются визуально чистыми, не подвергают (повторной) стерилизации.

А.12.2 Повторная калибровка

Документированные программы калибровки оборудования для мониторинга и контроля необходимы для гарантии того, что в результате процесса стерилизации продолжает стабильно выпускаться продукция с соответ-

ствующим УОС и рабочими характеристиками. Подробную инструкцию по проведению процесса калибровки с учетом частоты ее выполнения оформляют в письменном виде. Все инструменты и датчики, не являющиеся частью калибровочной системы, должны иметь четкую маркировку о том, что их калибровка не требуется.

Частота проведения калибровки основывается на рекомендациях производителя, опыте эксплуатации изделий, применении дополнительного или сопутствующего оборудования для выпуска продукции из стерилизатора и оценке рисков.

Инструментарий и датчики, оказавшиеся за пределами калибровочных значений, должны быть определены и задокументированы в отчете, который анализирует соответствующий технический персонал и персонал по обеспечению качества с целью оценки влияния несоответствия на стерильность изделий, обработанных в течение времени, прошедшего с момента предыдущей калибровки.

Периодические аудиты калибровочной программы проводят с целью оценки адекватности отчетных данных, частоты проведения калибровки, квалификации технического персонала и соответствия всей системы программе обеспечения качества.

А.12.3 Обслуживание оборудования

А.12.3.1 Профилактическое обслуживание является важным компонентом системы и должно быть описано в документе о стандартной рабочей процедуре (SOP). Данный документ должен содержать график оценки наиболее важных частей оборудования, на основании инструкций производителя оборудования и статистической информации. Должен поддерживаться логарифм, обеспечивающий регистрацию всех осуществленных профилактических и корректирующих мероприятий по обслуживанию в хронологическом порядке. Компоненты оборудования, подлежащие профилактическому обслуживанию, включают (но не ограничиваются):

- дверные уплотнители;
- нагревающие элементы;
- герметичные затворы внутренних камер;
- вентиляторы, обеспечивающие рециркуляцию воздуха;
- контролирующее оборудование;
- воздушные фильтры;
- движимые ремни (для перемещения продуктов);
- моторы;
- предупреждающие сигналы/сигнализацию;
- изоляцию.

А.12.3.2 Стерилизационное оборудование, не обслуживающееся надлежащим образом, может выдавать неточные данные о параметрах процесса в течение стерилизационного цикла. Если выпуск изделий после стерилизации основывается на этих данных, то это может привести к выходу загрузок, не простерилизованных соответствующим образом.

А.12.3.3 Анализ отчетов об обслуживании должен, главным образом, определять:

- тенденции сбоев в работе компонентов;
- имеется ли необходимость внесения изменений в график обслуживания;
- имели ли место изменения в каком-либо мероприятии обслуживания;
- имеется ли необходимость получения дополнительной квалификации лицами, производящими обслуживание;
- эффективность предпринятых действий.

А.12.4 Переаттестация

Переаттестацию выполняют для подтверждения того, что непреднамеренные изменения процесса не оказали неблагоприятного влияния на эффективность стерилизационного процесса. Данные о валидации, последующей повторной валидации и о текущей обработке должны проверяться не реже одного раза в год, чтобы убедиться в отсутствии непреднамеренных изменений и доказать, что первичные валидационные исследования остаются актуальными. Процедуры анализа и его результаты документируют.

Переаттестация необходима в случае, если в стерилизационную систему (аппаратуру или программное обеспечение), процесс, продукт или упаковку были внесены существенные изменения, способные повлиять на эффективность стерилизации. Далее приведены примеры изменений (помимо которых возможны и другие), вследствие которых может потребоваться переаттестация, если отсутствуют данные, согласно которым может быть установлена эквивалентность:

- допуски, касающиеся продукции: значительные изменения в материале, из которого изготовлен продукт, или допуски конструкции изделия, способные оказать влияние на скорость нагревания изделия;
- конструкция продукта: существенные изменения в конструкции продукта, включая материалы, из которых изготовлен продукт, его состав или толщину, способные оказать влияние на эффективность процесса стерилизации;
- упаковка: изменения, способные оказать влияние на эффективность микробиологического барьера, независимые изменения в конструкции упаковки или изменения поставщика, которые могут существенно повлиять на физические свойства и теплопередачу;
- оборудование: изменения, которые могут повлиять на установленные рабочие параметры или значительно изменить скорость проникания тепла внутрь продукта;

- процесс: изменения процесса, которые могут существенно повлиять на способ достижения и контроля параметров процесса (например, изменения в программном обеспечении, контролирующем процесс);

- загрузка изделий и ее плотность: изменения в конфигурациях загрузок, ранее прошедших валидацию, которые могут повлиять на проникание тепла внутрь загрузки;

- бионагрузка на продукт: любые изменения сырья, окружающей среды или обработки, которые могут повлиять на эффективность стерилизационного цикла.

Чтобы определить необходимость в переаттестации, все изменения, внесенные в процесс, должны быть оценены специалистом в области стерилизации. Данный специалист определяет степень необходимой переаттестации. Оценку и степень необходимой переаттестации регистрируют документально.

А.12.4.1 Нет рекомендаций и указаний.

А.12.4.2 Нет рекомендаций и указаний.

А.12.4.3 Нет рекомендаций и указаний.

А.12.5 Оценка изменений

Нет рекомендаций и указаний.

Приложение В
(справочное)

Определение процесса, основанное на инактивации микробной популяции в ее естественном состоянии (метод/подход, основанный на бионагрузке)

В.1 Общая информация

Метод, основанный на бионагрузке, применяют в тех случаях, когда влияние стерилизационного процесса на изделие должно быть сведено к минимуму.

Данный подход не применяют при стерилизации многоразовых медицинских изделий, поскольку испытания процесса стерилизации, создаваемые бионагрузкой от многоразовых медицинских изделий, сложно определить.

Метод, основанный на бионагрузке, требует исчерпывающих знаний бионагрузки, возникающей на изделии естественным путем. При использовании данного подхода необходим постоянный подсчет и описание бионагрузки на изделие. Бионагрузку на образцы изделий, представляющих продукцию, определяют в соответствии с требованиями ИСО 11737-1. Изоляты бионагрузок проверяют на теплоустойчивость. Резистентность может быть определена путем выдержки образцов изделий и изолятов бионагрузок при оцененных температурных и временных значениях. Образцы изделий или изоляты бионагрузок далее подвергают микробиологическим испытаниям с целью определения количества выживших организмов или долей положительных результатов после выдержки. Когда количество и резистентность появляющейся естественным путем бионагрузки определены, параметры процесса, необходимые для достижения установленного УОС на изделии, могут быть установлены.

Продолжительную программу мониторинга бионагрузки на изделии разрабатывают с целью выявления любых изменений в бионагрузке, которые могут неблагоприятно повлиять на процесс стерилизации.

Руководства и разъяснения по данному методу даны в литературных источниках, например Halvorson и Ziegler, Pflug и Holcomb, PDA TR3 и Pflug.

В.2 Выбор продукта

Продукт, выбранный для изучения определения процесса, должен быть типичным представителем стандартного производства.

В.3 Процедура

В.3.1 Бионагрузку на продукт определяют в соответствии с требованиями ИСО 11737-1.

В.3.2 Чтобы описать резистентность, продукт выдерживают в горячем воздухе при установленном времени и/или увеличенной температуре предполагаемого процесса стерилизации, с применением оборудования и процедур для частичной выдержки образцов изделий или изолятов бионагрузок. (См. ИСО 18472, приложение С и ИСО 11138-4, приложение А).

Примечание — Несмотря на то, что по приведенным выше ссылкам содержится информация о биологических и/или химических индикаторах, данное руководство применимо также к бионагрузке, возникающей естественным путем, и к образцам изделий.

В.3.3 Должна быть определена необходимая корректность и точность увеличений, а за процессом нагнетания горячего воздуха осуществляют мониторинг и контроль, обеспечивающий его нахождение в установленных пределах. См. ИСО 18472, 4.7.

В.3.4 По завершении выдержек в горячем воздухе в течение определенных промежутков времени определяют летальность стерилизационного процесса с помощью минимум двух из перечисленных ниже методов а), б) или с):

a) прямой подсчет (см. ИСО 11138-1, приложение С);

b) метод доли отрицательных результатов/фракционного негативного анализа (см. ИСО 11138-1, приложение D);

c) характеристики реакции выживания-гибели.

Основываясь на полученных результатах, рассчитывают скорость инактивации бионагрузки продукта.

В.3.5 Исходя из сведений о бионагрузке на продукт (установленной в соответствии с 7.4.2), ее резистентности к процессу стерилизации и скорости инактивации, определяют степень обработки, необходимую для достижения установленного УОС продукта. Пример подобного расчета приведен в Pflug и части 17.В.4.0 или 6.2.1.9 PDA TR3: 1981.

В.3.6 Обработку установленного уровня проводят трехкратно с целью доказательства воспроизводимости.

В.4 Поддержание эффективности процесса

В.4.1 Данный подход требует постоянного мониторинга и контроля бионагрузки изделия.

В.4.2 Необходимо подтверждение стабильной приемлемости процесса стерилизации с определенной периодичностью, с применением продукта, типичного для стандартного производства.

Приложение С
(нормативное)

Определение процесса, основанное на инактивации контрольных микроорганизмов и знании бионагрузки (комбинированный метод бионагрузки/биологического индикатора)

С.1 Общая информация

Комбинированный метод бионагрузки/биологического индикатора заключает в себе сведения о резистентности биологического индикатора к конкретному стерилизационному процессу и сведения о популяции и резистентности бионагрузки изделия, чтобы установить параметры процесса стерилизации. Данный метод может быть применен в случаях, где бионагрузка изделия известна и контролируема.

Комбинированный метод бионагрузки/биологического индикатора требует мониторинга бионагрузки продукта с частой периодичностью, относительного постоянства уровней бионагрузки во времени и доказательства того, что резистентность данной бионагрузки равна или меньше, чем резистентность биологического индикатора.

Резистентность биологического индикатора доказывают путем его выдержки при определенной температуре в течение установленных временных промежутков и выявления уровня летальности (уровня/показателя инактивации) процесса стерилизации. Сведения о данном уровне инактивации, популяции и относительной резистентности бионагрузки позволяют установить время выдержки для данного процесса стерилизации таким образом, что УОС может быть спрогнозирован.

Руководство и обсуждения данного метода можно найти в ИСО 14161, а также в литературных источниках, например Halvorson и Ziegler, Pflug и Holcomb, PAD TR3 и Pflug.

С.2 Процедура

С.2.1 Внутри изделия устанавливают точку (точки), в которой наиболее затруднено достижение стерильности.

С.2.2 Создают нагрузку для стерилизационного процесса, содержащую известное количество микроорганизмов с известной резистентностью к горячему воздуху, с помощью одного из следующих методов:

a) размещают биологические индикаторы внутри изделия в тех точках, в которых наиболее трудно достигается стерильность, или их размещают внутри УКП;

или

b) проводят инокуляцию изделия контрольными микроорганизмами в тех точках внутри него, в которых наиболее трудно достигается стерильность.

Примечание — Инокулированный продукт может рассматриваться как биологический индикатор. (См. 8.4 и ИСО 11138-1).

Если точка расположения нагрузки не является наиболее трудно стерилизуемым местом, то определяют ее соотношение с наиболее трудно стерилизуемой точкой.

С.2.3 Нагрузку упаковывают так же, как и стандартный продукт, и располагают внутри стерилизационной загрузки в точке, где наиболее сложно достичь стерильности.

С.2.4 Стерилизационную загрузку выдерживают в процессе воздушной стерилизации при заданных условиях, которые обеспечивают меньшую летальность, чем при текущей стерилизации, чтобы не все микроорганизмы были инактивированы.

С.2.5 После выдержек в горячем воздухе в течение определенных промежутков времени выявляют летальность, которую обеспечивает стерилизационный процесс, путем одного из следующих методов:

a) прямой подсчет (см. С.3.1)

или

b) метод доли отрицательных результатов (см. С.3.2).

Исходя из полученного результата, рассчитывают уровень инактивации контрольных микроорганизмов.

С.2.6 Исходя из сведений о бионагрузке на изделии (установленной в соответствии с 7.4.2), резистентности бионагрузки к процессу стерилизации и уровне инактивации контрольных микроорганизмов, устанавливают степень обработки, необходимой для достижения установленного УОС изделия. Резистентность бионагрузки изделия может быть доказана с помощью информации, извлеченной из опубликованных литературных источников и/или с помощью испытания на стерильность незначительно выдержанного изделия и его сравнения с контрольными организмами или УКП.

С.3 Определение летальности процесса

С.3.1 Прямой подсчет

С.3.1.1 Летальность стерилизационного цикла определяют с помощью составления кривой выживания, используя прямой подсчет выживших организмов.

С.3.1.2 Более подробная информация об этом методе приведена в ИСО 14161 и ИСО 11138-1, приложение С, подраздел С.3.

Подраздел С.3 ИСО 11138-1 требует выполнения минимум пяти этапов выдержки:

a) одна выдержка, при которой образцы не подвергают влиянию стерилянта (например, выдержка с нулевым временем);

b) минимум одна выдержка, при которой жизнеспособная популяция сокращается до 0,01 % от начального количества (сокращение на 4 $\log_{10}$);

c) минимум три выдержки, покрывающие промежутки между приведенными выше выдержкой a) и выдержкой b).

С.3.2 Метод доли отрицательных результатов с применением процедуры Holcomb-Spearman-Karber (HSKP)

Биологические индикаторы выдерживают в процессах при определенных промежутках времени, при этом остальные параметры остаются постоянными. После выдержки проводят пробу испытательных образцов с помощью прямого погружения, используя подходящую питательную среду для культур. Подсчитывают образцы относительно образцов, не показавших роста после инкубации. Более подробная информация о данном методе приведена в ИСО 14161 и ИСО 11138-1, приложение С, подраздел D.3.

Подраздел D.3.1 ИСО 11138-1 требует выполнения минимум пяти условий выдержки:

a) минимум одну группу образцов, в которой все образцы показывают рост;

b) минимум две группы образцов, в которых часть образцов показывает рост (quantal region);

c) минимум две группы образцов, в которых рост не обнаружен.

Модификация HSKP, ограниченная процедура Holcomb-Spearman-Karber, применяется, если при каждой временной точке выдерживается одинаковое количество образцов, а временной интервал остается постоянным. Для получения более подробной информации см. ИСО 11138-1, приложение D, пункт D.3.2.

С.3.3 Метод доли отрицательных результатов с применением процедуры Stumbo Murphy Cochran (SMCP).

Формула процедуры Stumbo Murphy Cochran (SMCP) требует, чтобы один результат из доли отрицательных состоял из времени t, количества отрицательных единиц для роста r, количества копий n, при одном времени выдержки внутри диапазона отрицательной доли и начального количества микроорганизмов на копию N_0.

Для получения достоверных данных при помощи SMCP, ИСО 11138-1 приложение D, пункт D.3.3. требует, чтобы величина D высчитывалась как среднее от минимум трех запусков в диапазоне отрицательной доли, с целью подтверждения воспроизводимости.

Для получения дополнительной информации см. ИСО 14161.

Приложение D
(справочное)

Консервативное определение процесса, основанное на инактивации контрольных микроорганизмов (метод полной гибели)

D.1 Общая информация

D.1.1 Метод полной гибели основан на инактивации большого количества резистентных контрольных микроорганизмов. При данном подходе биологический индикатор применяют в качестве существенной микробной нагрузки на определенный процесс воздушной стерилизации. Условия процесса, установленные для инактивации нагрузки биологическим индикатором, значительно более строгие, чем условия, необходимые для инактивации бионагрузки, возникающей на продукте естественным путем. Обычно методом полной гибели достигается УОС свыше 10^{-6}. Метод полной гибели не требует обширных сведений о бионагрузке, возникающей на изделии естественным путем, или частой периодичности определения бионагрузки. Тем не менее, регулярный мониторинг бионагрузки на изделии является целесообразным.

Метод полной гибели применяется в случаях, когда упакованное изделие способно выдерживать чрезмерные тепловые условия и воздействие, необходимое для обеспечения стерилизации (стерильности). Он также применяется там, где фактическая микробная нагрузка неизвестна или не может быть достоверно измерена, как в случаях с повторной обработкой многоразовых медицинских изделий. Он применяется для стерилизации как новых одноразовых изделий, так и многоразовых медицинских изделий.

Аттестация процессов стерилизации многоразовых медицинских изделий требует иного подхода, чем тот, который применяется в случаях с новым продуктом, так как определение нагрузки на процесс стерилизации представляет сложность, а способы предстерилизационной обработки (например, очистка), сложно валидировать и контролировать. В данной ситуации процесс стерилизации должен быть консервативным и разработан с большей границей инактивации микроорганизмов, превышающей ту, которая необходима для достижения установленного УОС. Данный тип обработки «полной гибели» может быть определен математически, основываясь на эмпирическом микроорганизме (метод полного цикла), или с помощью сокращенного уровня обработки, которой подвергается конкретный микроорганизм (метод частичного цикла).

D.1.2 Метод полной гибели является наиболее подходящим для стерилизационных процессов, где может быть доказана линейная кинетика инактивации. Данный метод особенно применим в сфере здравоохранения, где определение нагрузки на стерилизационный процесс представляет определенную сложность.

D.1.3 Руководство и разъяснения на тему метода полной гибели приведены в ИСО 14161 и в литературных источниках, например Halvorson и Ziegler, Pflug и Holcomb, PAD TR3 и Pflug.

D.1.4 При определении процесса полной гибели необходимо использовать либо метод, приведенный в a), либо метод, приведенный в b), ниже.

a) Метод половины цикла: проводят всего три эксперимента подряд, которые приводят к полной инактивации биологического индикатора (с популяцией не менее 10^6), для подтверждения минимального времени выдержки. Установленное время выдержки должно превышать данное минимальное время не менее, чем в два раза.

Примечание — В процессе воздушной стерилизации микробная инактивация начинает происходить при температуре более низкой, чем установленная температура стерилизации (в течение фазы нагревания), и ее скорость увеличивается с повышением температуры до установленной стерилизационной. Микробная инактивация продолжается в течение всего времени выдержки при стерилизационной температуре, а также во время фазы охлаждения. Метод половины цикла требует, чтобы время выдержки текущих стерилизационных циклов было, как минимум, в два раза больше времени выдержки при микробиологической аттестации эксплуатируемого оборудования, таким образом обеспечивая внушительный запас по границе инактивации микроорганизмов текущих производственных стерилизационных циклов.

b) Метод расчета цикла: параметры текущих процессов, обеспечивающие сокращение спор биологического индикатора минимум на 12 log (SLR), устанавливают при помощи одного из методов, описанных в С.3. Количество циклов устанавливают согласно применяемому методу.

D.1.5 Должно быть доказано, что резистентность бионагрузки на продукт равна или меньше резистентности биологического индикатора.

D.2 Выбор продукта

Продукт, выбранный для исследований определения процесса, должен представлять текущее производство.

D.3 Процедура

D.3.1 Определяют наиболее трудно стерилизуемое изделие или УКП, которое стерилизуется не менее трудно, чем наиболее трудно стерилизуемое изделие, обрабатываемое в данном процессе.

D.3.2 Внутри изделия устанавливают точку (точки), в которой наиболее затруднено достижение стерильности.

D.3.3 Создают нагрузку для стерилизационного процесса, содержащую известное количество микроорганизмов с известной резистентностью горячему воздуху, с помощью одного из следующих методов:

a) размещают биологические индикаторы внутри продукта в тех точках, в которых наиболее трудно достигается стерильность или их размещение внутри УКП;

или

b) инокулируют контрольными микроорганизмами те точки внутри продукта, в которых наиболее трудно достигается стерильность.

Примечание — Инокулированный продукт может рассматриваться как биологический индикатор. (См. 8.5 и ИСО 11138-1.)

Если точка расположения нагрузки не является наиболее трудно стерилизуемым местом, то определяют ее соотношение с наиболее трудно стерилизуемой точкой.

D.3.4 Нагрузку упаковывают так же, как и стандартный продукт, и располагают внутри стерилизационной загрузки в точке, где наиболее сложно достичь стерильности.

D.4 Метод части цикла

D.4.1 Стерилизационную загрузку выдерживают в горячем воздухе при условиях, установленных для достижения меньшей летальности, чем достигается при текущей стерилизации.

D.4.2 Подтверждают степень обработки, необходимой для инактивации контрольных микроорганизмов в количестве 10^6, на биологическом индикаторе, соответствующем требованиям ИСО 11138-4.

D.4.3 Обработку определенного уровня проводят трехкратно с целью подтверждения воспроизводимости.

D.4.4 Если инактивация контрольных микроорганизмов в количестве 10^6 подтверждается, то далее определяют степень обработки, необходимой для достижения установленного УОС, с учетом количества и резистентности контрольных микроорганизмов на биологическом индикаторе.

D.4.5 Необходимую степень обработки определяют консервативным методом, и она должна быть вдвое больше, чем при сокращенном уровне обработки.

D.5 Метод полного цикла

D.5.1 Стерилизационную загрузку выдерживают в горячем воздухе при условиях, установленных для обеспечения летальности, достаточной для инактивации биологического индикатора, соответствующего требованиям ИСО 11138-4.

D.5.2 Номинальная популяция на биологическом индикаторе должна превышать, как минимум $0{,}5 \times \log_{10}$ популяции, рассчитанной из F_{bio}[12] и сертифицированной величины D_{160} для биологического индикатора. Следовательно, должны учитываться изменения в микробиологических манипуляциях и изменения величины D для тест-микроорганизмов, которые могут быть вызваны контактом с продуктом или контаминированным материалом.

F_{bio} находится при помощи уравнения (D.1)

$$F_{bio} = D_{160}(\log N_0 - \log N_u), \quad (D.1)$$

где D_{160} — величина D биологического индикатора при температуре выдержки 160 °С;

N_0 — жизнеспособная популяция биологического индикатора перед выдержкой;

N_u — жизнеспособная популяция биологического индикатора после выдержки.

Примечание — ИСО 11138-4 определяет величину D_{160}, равную 2,5 мин с величиной $z \geq 20$ °С. Следовательно, величина процесса F_{bio} должна быть не менее $2{,}5 \times 12 = 30$, где применяется метод полной гибели и требуется УОС 10^{-6}.

D.5.3 *Bacillus atrophaeus* является примером контрольного микроорганизма, демонстрирующего высокую степень резистентности к горячему воздуху и подходящего для применения в данном методе.

D.5.4 Изменения в обеспеченной летальности, которые могут произойти внутри стерилизационной системы, а также вероятность того, что они могут привести к положительному результату испытания, должны быть включены в расчеты для выявления целевой F_H.

Минимальная величина F_H, необходимая для достижения конкретного УОС, может быть рассчитана с помощью уравнения (D.2),

$$F_H = D_{160}(\log_{10} a - \log_{10} b), \quad (D.2)$$

где a — жизнеспособная популяция биологического индикатора;

b — установленный УОС (10^{-6}).

D.5.5 Стерилизационная загрузка выдерживается в горячем воздухе при условиях, выбранных для обеспечения целевой F_H, для доказательства отсутствия выживших микроорганизмов. Если, согласно результатам испытания, устанавливается приемлемость данного уровня обработки, то проводят два повторных испытания с целью доказательства воспроизводимости.

Приложение Е
(справочное)

Разработка процесса

Е.1 Разработка процесса — Биологические методы

Ниже приведены три метода, которые применяют для определения летальности процесса. Метод полной гибели имеет наибольший запас по границе инактивации микроорганизмов и является самым простым в использовании.

Метод полной гибели: основан на применении резистентного БИ с известной популяцией, демонстрирующей определенное логарифмическое сокращение спор — SLR. Методы полной гибели обычно применялись для установки циклов стерилизации горячим воздухом в промышленности. Данный метод основывается на предположении, что в процессе стерилизации инактивируется высокая микробиологическая нагрузка (например, между 10^3 и 10^6), которая, возможно, не имеет отношения к бионагрузке перед стерилизацией. Данный метод называется методом полной гибели, так как условия цикла, установленные с целью «убить» микробиологическую нагрузку, с дополнительным запасом прочности, должны быть намного более строгими, чем условия, необходимые для инактивации бионагрузки на продукте.

Величина *D* микробиологической нагрузки и микроорганизмов бионагрузки на продукте может различаться в различных средах и различных местах расположения. Таким образом, изначальное количество или концентрация нагрузки выбирается на основе резистентности популяции спор при заданных условиях использования.

При применении метода полной гибели необходимо учитывать потенциальное снижение температуры изделия и его упаковки или контейнера. Увеличенная химическая и физическая деградация, усиленное образование частиц и ограничение срока годности продукта могут быть результатом чрезмерной выдержки при высоких температурах.

Производитель должен получать данные о типичных бионагрузках, нанесенных на изделие. Эти данные не должны быть столь же исчерпывающими и не должны получаться так же часто, как при разработке данного метода.

Комбинированный метод биологического индикатора/бионагрузки: комбинированный метод БИ/бионагрузки основан на применении резистентного БИ или УКП с популяцией, равной или большей, чем популяция натуральной бионагрузки на изделии. Данный метод приемлем, когда имеются достаточные данные о бионагрузке, полученные в результате программы мониторинга бионагрузки, чтобы доказать, что может применяться БИ или УКП с популяцией менее 10^6.

При комбинированном подходе БИ/бионагрузки, микробиологическая стерилизационная нагрузка продукта может потребовать инактивации изначальной концентрации инокулированного материала до установленного логарифмического уровня. Относительная резистентность и популяция инокулированного материала первичной нагрузки микроорганизма микробиологической нагрузки должна сравниваться со средним количеством и тепловой резистентностью бионагрузки, нанесенной на продукт. Такое сравнение показывает, что инактивация предопределенного уровня микробиологической нагрузки гарантирует достижение желаемой вероятности выживших микроорганизмов на бионагрузке. Считается, что данный метод основан на бионагрузке, следовательно, бионагрузка просчитывается и резистентность определяется, как в методе абсолютной бионагрузки.

Метод абсолютной бионагрузки: образцы изделий, которые показывают наиболее высокие уровни бионагрузки и организмы с наибольшей резистентностью, подвергаются возрастающим периодам выдержки. После выдержки проводят испытание на стерильность в соответствии с требованиями ИСО 11737-2.

Метод абсолютной бионагрузки включает проверку изделия на теплоустойчивые микроорганизмы — например, с использованием изолята бионагрузки (полученного в целях создания трудности для стерилизации изделия), представляющего собой наиболее резистентную популяцию бионагрузки. Изолят бинагрузки может быть размножен, инокулирован на или внутрь продукта и использован при исследовании трудностей для стерилизации продукции с целью доказательства желаемой вероятности выживших микроорганизмов в бионагрузке изделия. Обычное количество бионагрузки, используемое в расчетах, основано на среднем количестве бионагрузки плюс трехкратное стандартное отклонение.

Резистентность бионагрузки можно определить с помощью выдержки образцов продукции, содержащих бионагрузку, в увеличенных временных интервалах выдержки при предлагаемых условиях цикла, а затем провести испытания на стерильность с целью определения количества выживших организмов или доли положительных результатов, присутствующих при различной продолжительности выдержки (Halvorson и Ziegler, Pflug и Holcomb).

Бионагрузка на продукт, как правило, состоит из смешанных организмов, обычно имеющих разные величины *D*. В данном случае логарифмическое сокращение каждого организма после одинакового времени выдержки будет различаться. Таким образом, общее логарифмическое сокращение после каждого интервала выдержки также не будет одинаковым и график не будет линейным. Прямая линия от изначального количества до любой единичной точки после выдержки будет или недооценивать, или переоценивать конечную точку и УОС.

В качестве альтернативы возможно применить изоляцию или размножение с последующей инокуляцией на продукт или другой подходящий носитель для определения резистентности организмов бионагрузки; однако размножение может изменить резистентность бионагрузки. Резистентность других систем микробиологической нагрузки, которые могли бы использоваться для текущего биологического мониторинга, также должна быть определена.

Цикл, основанный на бионагрузке, требует наблюдений за бионагрузкой с частой периодичностью, с целью определения количества бионагрузок и видов микроорганизмов на продукции. Частота проверок бионагрузки зависит от качества и изменчивости статистических данных, типов стерилизуемых изделий, производственного процесса и типа процесса стерилизации. В каждом производственном учреждении должны браться пробы с наиболее типичных продуктов в процессе текущего производства. Должна быть разработана программа мониторинга бионагрузки с целью анализа любых изменений в компонентах продукта или в производстве, в среде протекания процессов продуктов, которые могут оказать значительное влияние на бионагрузку. Если в производственной среде происходят изменения, то необходимо проводить дополнительные наблюдения за бионагрузкой.

Е.2 Разработка процесса — физические методы

Были разработаны математические методы и графические способы, с помощью которых рассчитывается летальность процесса (часто выраженная как F_{phys}) по данным о температуре изделия. Расчет величины F, полученной исходя из данных о физических параметрах процесса, объясняется в таких литературных источниках, как PDA TR3, Stumbo и Pflug. Определения величины D, величины F, F_{bio}, величины F_{phys} и величины z приведены в разделе 3 настоящего стандарта. Для расчета величины F необходимо значение контрольной температуры и значение величины z.

Чем больше значение величины D, тем более резистентным к тепловому разрушению является микроорганизм. Величина может быть получена с помощью построения графика логарифма от числа выживших микроорганизмов и времени стерилизационной выдержки; впоследствии время, соответствующее 1 log сокращению численности, может быть измерено напрямую.

Применение F_H для выражения летальности цикла предполагает наличие контрольной температуры. Стандартная контрольная температура для горячего воздуха 160 °С, с величиной z, равной 20 °С. Тем не менее, следует отметить, что с учетом температурных различий в процессах воздушной стерилизации может быть выбрана любая контрольная температура. Данные о температуре изделия, собранные за весь процесс (нагревание, выдержка, охлаждение), преобразовываются в эквивалентную летальность при 160 °С и математически или графически интегрируются с целью получения физической величины летальности, выраженной в эквивалентных минутах при выдержке на 160 °С. Например, каждая минута при 140 °С имеет уровень летальности, равный 0,1 мин при 160 °С, если z = 20 °С. Некоторые программы могут рассчитывать значение величины F в процессе постоянно, в течение стерилизационного цикла, при помощи входных данных от одного или нескольких температурных датчиков внутри изделия. Особые методики расчета F_H описаны в источниках по ссылкам, приведенным в настоящем стандарте, а также в других литературных источниках.

Предварительные исследования должны быть проведены с целью выбора точек мониторинга температуры для расчета F_H таким образом, чтобы величины F, применяемые при разработке процесса, представляли собой наибольшую нагрузку на систему. Данные исследования должны также включать изучение температурного распространения внутри загруженной стерилизационной системы с целью выявления наиболее медленно нагреваемых зон внутри стерилизационной камеры, определения возможности их воспроизводимости и нахождения наиболее холодных зон внутри стерилизационной камеры в процессе выдержки. Данные исследования должны показать, что температурный датчик находится внутри наиболее холодной зоны изделия, или должны быть даны документированные технические разъяснения на предмет выбранного места расположения температурного датчика. Если размер упаковки или контейнера, или объем загрузки невелик, то должны быть учтены возможные эффекты теплопроводности на поверхности датчика и внутри изделия, а также необходимость помещения датчика на соответствующую глубину с целью минимизации основных сбоев по теплопроводности. Более мелкие провода для датчиков могут быть использованы для минимизации эффекта нагревания.

Точная оценка величины процесса F_{phys} требует, чтобы система измерения температуры была откалибрована надлежащим образом. Корректирующий коэффициент должен быть применен к отдельным значениям, прежде чем будут проводиться расчеты летальности цикла. Валидность величины F_{phys} основывается на предположении, что резистентные виды микроорганизмов в бионагрузке на изделии имеют величину z, равную примерно 20 °С. Должно быть определено соотношение величин F_{phys} и F_{bio} организмов в среде продукта/стерилизации (величины D и z). Валидация зависит от высокоточной кинетики вымирания (уничтожения). Доказано, что вымирание микроорганизмов от горячего воздуха следует за высокоточной кинетикой популяции, состоящей из организмов одного вида.

Летальность с использованием физических данных процесса определяют совместно с соответствующими микробиологическими исследованиями. В то время как F_{phys} определяют температурными датчиками и полученными в результате физическими данными, F_{bio} определяют УКП и полученными в результате биологическими данными (величины D и z). Используя биологические данные совместно с F_{phys}, можно спрогнозировать эффективность стерилизационного цикла.

Приложение DA
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица DA.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10012	IDT	ГОСТ Р ИСО 10012—2008 «Менеджмент организации. Системы менеджмента измерений. Требования к процессам измерений и измерительному оборудованию»
ИСО 10993-1	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования»
ИСО 10993-17	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ»
ИСО 11138-1:2006	—	**
ИСО 11138-4:2006	—	**
ИСО 11140-1	IDT	ГОСТ ISO 11140-1—2011 «Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие требования»
ИСО 11607-1	—	*
ИСО 11607-2	—	*
ИСО 11737-1:2006	—	**
ИСО 11737-2:2009	—	**
ИСО 13485	IDT	ГОСТ ISO 13485—2011 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования»
МЭК 61010-1	MOD	ГОСТ 12.2.091—2012 (IEC 61010-1:2001) «Безопасность электрического оборудования для измерения, управления и лабораторного применения. Часть 1. Общие требования»
МЭК 61010-2-040	—	**

* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

** Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.

Примечание — В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты;
- MOD — модифицированные стандарты.

Библиография

[1] ИСО 9000 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (Quality management systems — Fundamentals and vocabulary)

[2] ИСО 9001 Системы менеджмента качества. Требования (Quality management systems — Requirements)

[3] ИСО 11140-5 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 5. Индикаторы класса 2 для испытания на эффективность удаления воздуха по методу Буи и Дика (Sterilization of health care products — Chemical indicators — Part 5: Class 2 indicators for Bowie and Dick-type air removal tests)

[4] ИСО 14161:2009 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Руководство по выбору, использованию и интерпретации результатов (Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results)

[5] ИСО 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (Medical devices — Application of risk management to medical devices)

[6] ИСО 15883-1 Аппараты для мойки-дезинфекции. Часть 1. Общие требования, термины, определения и испытания (Washer-disinfectors — Part 1: General requirements, terms and definitions and tests)

[7] ИСО 17664:2004 Стерилизация медицинских изделий. Информация, предоставляемая изготовителем для обработки повторно стерилизуемых медицинских изделий (Sterilization of medical devices — Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable devices)

[8] ИСО 18472 Стерилизация медицинской продукции. Биологические и химические индикаторы. Испытательное оборудование (Sterilization of health care products — Biological and chemical indicators — Test equipment)

[9] ИСО 22442-1 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска (Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management)

[10] ИСО 22442-2 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки (Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling)

[11] ИСО 22442-3 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии (Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents)

[12] ИСО/МЭК 90003 Техника программного обеспечения. Рекомендации по применению ИСО 9001 к компьютерному программному обеспечению (Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2008 to computer software)

[13] ИСО/ТС 11139 Стерилизация санитарно-гигиенических изделий. Словарь (Sterilization of health care products — Vocabulary)

[14] ИСО/МЭК 99:2010 Международный словарь по метрологии. Основные и общие понятия и связанные с ними термины (VIM) (International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM))

[15] ANSI/AAMIST 67:2003 Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «СТЕРИЛЬНЫЕ» (Sterilization of health care products — Requirements for products labeled «STERILE»)

[16] PDA Technical Report 3, (TR3) Validation of Dry Heat Processes Used for Sterilization and Depyrogenation, Parenteral Drug Association, Rockville, MD, 1981

[17] Akers, M.J., Ketron, K.M. and Thompson, B.R., F-value requirements for the destruction of endotoxin in the validation of dry heat sterilization/depyrogenation cycles, J Parenteral Sci Technol, 36, p. 23, 1982

[18] Avis, K.E., Jewell, R.C. and Ludwig, J.D., Studies on the thermal destruction of Escherichia coli endotoxin, J Parenteral Sci Technol, 41, p. 49, 1987

[19] Block, S.S., ed., Disinfection, sterilization, and preservation, Lippincott, Williams and Wilkins

[20] ЕН 556-1 Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «СТЕРИЛЬНЫЕ». Часть 1. Требования к изделиям, подлежащим финишной стерилизации
(Sterilization of medical devices — Requirements for medical devices to be designated «sterile» — Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices)

[21] Gillis, J. and Schmidt, W.C., Scanning electron microscopy of spores on inoculated product surfaces, Medical Device and Diagnostic Industr, 5, No. 6, pp. 46—49, 1983

[22] Halvorson, H.O. and Ziegler, N.R., Applications of statistics to problems in bacteriology, J Bacteriology, 25 (2), pp. 101—118, 1932

[23] Irvine, Th.F. and Liley, P. E. Steam and Gas tables with computer equations, Academic Press, 1984

[24] Ludwig, J.D. and Avis, K.E., Recovery of endotoxin preparations from the surface of glass capillary tubes. J Parenteral Sci Technol , 43, p. 276, 1989

[25] Ludwig, J.D. and Avis K.E., Dry heat inactivation of endotoxin on the surface of glass. J Parenteral Sci Technol, 44, p. 4, 1990

[26] Morrissey, R.F. and Phillips, G.B. (eds.), Sterilization technology: A practical guide for manufacturers and users of health care products, Van Nostrant Reinhold, New York, 1995

[27] Pflug, I.J., Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, Twelfth Edition, Parenteral Drug Association, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD, 2007

[28] Pflug, I.J. and Holcomb, R.G., Principles of thermal destruction of microorganisms, pp 85—128, in Disinfection, Sterilization and Preservation, Block, S.S., 4th ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA,1991

[29] Stumbo, C. R. Thermobacteriology in food processing, Academic Press, Orlando, 1973

[30] Sweet, B.H. and Huxxoll J.F. Depyrogenation by dry heat, In Depyrogenation, Technical Report No. 7. Philadelphia: Parenteral Drug Association, pp. 101—108, 1985

[31] Tsuji, J. and Harrncon, S.J., Dry-heat destruction of lipopolysaccharide: Heat destruction kinetics, Appl Envir Microbiol , vol. 36, No. 5, pp. 710—714, 1978

[32] West, K.L., Ethylene oxide sterilization: A study of resistance relationships. In Gaughran, E, and Kereluk, K, eds. Sterilization of medical products. Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, 1977

УДК 615.478.73:006.354 ОКС 11.080.01 Р26 ОКП 94 5120

Ключевые слова: стерилизация, горячий воздух, валидация, текущий контроль

Редактор *М.В. Фетисова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *В.Е. Нестерова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 29.03.2016. Подписано в печать 06.04.2016. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 6,04. Уч.-изд. л. 5,55. Тираж 31 экз. Зак. 971.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru