ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13408-5— 2011

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 5

Стерилизация на месте

ISO 13408-5:2006
Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place (IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2012

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Общероссийской общественной организацией «Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ) на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 7 декабря 2011 г. № 731-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 13408-5:2006 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте» (ISO 13408-5:2006 «Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place»).

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

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «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

© Стандартинформ, 2012

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
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 2
4 Элементы системы обеспечения качества . . . 3
4.1 Общие положения . . . 3
4.2 Ответственность за выполнение требований стандарта . . . 3
4.3 Организация разработки процесса . . . 3
4.4 Контрольно-измерительные приборы и системы . . . 3
5 Требования к процессу и оборудованию . . . 3
5.1 Общие положения . . . 3
5.2 Эффективность стерилизации на месте . . . 4
5.3 Оборудование . . . 4
6 Требования к стерилизующим средствам . . . 5
6.1 Выбор стерилизующих средств . . . 5
6.2 Качество стерилизующих средств . . . 5
6.3 Требования безопасности и охраны окружающей среды . . . 5
7 Процесс стерилизации на месте (SIP процесс) . . . 6
7.1 Параметры процесса . . . 6
7.2 Разработка цикла стерилизации . . . 6
8 Аттестация . . . 6
8.1 Методики аттестации . . . 6
8.2 Аттестация конструкторской документации (проекта) . . . 6
8.3 Аттестация установленного оборудования . . . 6
8.4 Аттестация в оснащенном состоянии . . . 7
8.5 Аттестация в эксплуатации . . . 7
8.6 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации . . . 8
8.7 Повторная аттестация . . . 9
9 Текущий контроль . . . 9
9.1 Контроль процессов стерилизации на месте . . . 9
9.2 Инструкции по контролю параметров . . . 9
9.3 Документация о проведении процесса стерилизации на месте . . . 9
9.4 Контроль изменений . . . 9
9.5 Техническое обслуживание оборудования . . . 9
10 Обучение персонала . . . 10
Приложение А (справочное) Стерилизация паром на месте . . . 11
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации . . . 13
Библиография . . . 14

Введение

В комплексе стандартов по асептическому производству медицинской продукции ИСО 13408 рассматриваются различные стороны этой проблемы: общие положения, фильтрация жидкостей, лиофилизация, стерилизация на месте и др.

Настоящий стандарт устанавливает требования к стерилизации на месте оборудования, используемого при производстве медицинской продукции, в том числе к техническим средствам, методам аттестации процессов стерилизации и текущему контролю.

В большинстве случаев стерилизация на месте происходит после очистки на месте (ИСО 13408-4). Несмотря на существенные различия между этими методами, их объединяет один принцип — обработка оборудования на месте без его разборки.

Важнейшую роль в стерилизации на месте играет конструкция оборудования, которая должна обеспечить достижение требуемого уровня стерильности оборудования после его обработки.

Комплекс международных стандартов ИСО 13408 подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТК 198 «Стерилизация медицинской продукции» и состоит из следующих частей:

- Часть 1. Общие требования;
- Часть 2. Фильтрация;
- Часть 3. Лиофилизация;
- Часть 4. Очистка на месте;
- Часть 5. Стерилизация на месте;
- Часть 6. Изолирующие системы.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 5

Стерилизация на месте

Aseptic processing of health care products. Part 5. Sterilization in place

Дата введения — 2012—12—01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт устанавливает общие требования к стерилизации на месте (SIP) поверхностей оборудования, соприкасающихся с продуктом в асептических процессах производства стерильной медицинской продукции, и устанавливает требования к аттестации, испытаниям, текущему контролю и эксплуатации процессов и оборудования.

Примечание — Стерилизация на месте может выполняться с помощью пара или стерилизующего вещества в газообразной или жидкой форме. Руководство по стерилизации паром на месте, которая является наиболее распространенным методом, приведено в приложении А.

1.2 Стандарт распространяется на процессы, в которых стерилизующие средства подаются на внутреннюю поверхность оборудования, которая может соприкасаться с продуктом.

1.3 Настоящий стандарт не распространяется на те случаи, в которых оборудование подлежит разборке и передаче в стерилизатор.

1.4 Стандарт не заменяет другие нормативные документы, в том числе и Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).

1.5 Настоящий стандарт не устанавливает требований к разработке, методам аттестации и текущего контроля для процессов инактивации возбудителей энцефалопатии, например коровьей губчатой энцефалопатии и болезни Крейцфельда — Якоба, для которых следует использовать другие нормативные документы.

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

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ИСО 11138 (все части) Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы [ISO 11138 (all parts) Sterilization of health care products — Biological indicators]

ИСО 11140 (все части) Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы (ISO 11140 (all parts) Sterilization of health care products — Chemical indicators)

ИСО 13408-1—2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования (ISO 3408-1 Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements)

ИСО 13408-4 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте (ISO 13408-4 Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies)

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

ИСО 14937 Стерилизация медицинской продукции. Общие требования для определения характеристик стерилизующего вещества и для разработки, валидации и текущего контроля процессов стерилизации медицинских изделий (ISO 14937 Sterilization of health care products — General requirements

Издание официальное

for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ИСО 17665-1 Стерилизация медицинской продукции. Стерилизация паром. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий (ISO 17665-1 Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ИСО/МЭК 90003 Техника программного обеспечения. Рекомендации по применению ИСО 9001:2000 к компьютерному программному обеспечению (ISO/IEC 90003 Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 13408-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **«мертвая» зона** (dead leg): Место, доступ стерилизующего средства к которому затруднен в силу конструктивных особенностей оборудования.

3.2 **аттестация конструкторской документации (проекта)** (design qualification): Документальное подтверждение того, что проектные решения, конструкция оборудования или системы соответствуют своему назначению.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.12]

3.3 **спецификация требований к безопасности материала** (material safety data sheet): Документ, устанавливающий требования к материалу с учетом опасности влияния на человека и окружающую среду и меры безопасности при обращении с материалом и его утилизации.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.32]

3.4 **параметр процесса** (process parameter): Значение переменной величины процесса.

Примечание — Документация на процесс стерилизации должна содержать параметры процесса и их допустимые отклонения.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.34]

3.5 **переменная величина процесса** (process variable): Условие процесса стерилизации, изменение которого изменяет эффективность стерилизации.

Примеры — Температура, время, давление, концентрация, влажность, длина волны.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.35]

3.6 **стерилизация на месте** (sterilization in place «SIP»): Метод стерилизации внутренних поверхностей оборудования или всей системы «на месте» без ее разборки с использованием стерилизующих средств.

Примечание — Термин «обработка паром на месте» используется в ИСО 13408-1 (раздел 19) и иногда сокращенно обозначается как SIP. В настоящем стандарте сокращение SIP имеет более широкий смысл и включает в себя не только стерилизацию паром на месте, но все виды стерилизации «на месте». В настоящем стандарте «стерилизация паром на месте» обозначается как «SIP паром».

3.7 **гарантированный уровень стерильности** (sterility assurance level-SAL): Вероятность выживания микроорганизма на оборудовании после стерилизации.

Примечание 1 — Термин SAL является количественной величиной, обычно в пределах от 10^{-6} до 10^{-3}. Процесс стерилизации с уровнем 10^{-6} более эффективен, чем с уровнем 10^{-3}.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.46]

Примечание 2 — Для целей настоящего стандарта предполагается, что продукт имеет контакт с поверхностью оборудования, обрабатываемой на месте (SIP).

3.8 **процесс стерилизации** (sterilization process): Последовательность действий или операций, необходимых для обеспечения требований к стерильности.

[ИСО/ТС 11139:2006, пункт 2.49]

3.9 **стерилизующее средство** (sterilizing agent): Физическое или химическое средство или их комбинация, имеющее достаточную бактерицидную активность для достижения стерильности в определенных условиях.

[ИСО/ТС 11139, пункт 2.50]

4 Элементы системы обеспечения качества

4.1 Общие положения

4.1.1 Следует выполнять требования ИСО 13408-1.

4.1.2 Следует разработать и выполнять инструкции (методики) по проведению процесса очистки на месте, его аттестации и текущего контроля.

4.1.3 Документы, требуемые настоящим стандартом, подлежат периодическому пересмотру и утверждению уполномоченными лицами.

4.1.4 Следует вести документацию по разработке, аттестации и текущему контролю, подтверждающую выполнение требований настоящего стандарта.

4.2 Ответственность за выполнение требований стандарта

4.2.1 Следует разработать документацию, определяющую порядок калибровки (поверки) контрольно-измерительных приборов и/или систем.

4.2.2 Если реализация требований настоящего стандарта возложена на организации, имеющие разные системы обеспечения качества, то должны быть определены права и ответственность этих организаций.

4.3 Организация разработки процесса

Выбор (разработка) средств стерилизации, процесса стерилизации, оборудования системы стерилизации на месте и оборудования, подлежащего стерилизации на месте, должен оформляться документально. Документация должна пересматриваться в плановом порядке с соответствующим оформлением.

4.4 Контрольно-измерительные приборы и системы

4.4.1 Калибровка (поверка) контрольно-измерительных приборов или систем должна быть оформлена документально.

4.4.2 Точность и погрешность контрольно-измерительных приборов должны соответствовать процессу, в котором они используются.

5 Требования к процессу и оборудованию

5.1 Общие положения

5.1.1 Характеристика метода стерилизации на месте должна включать в себя, по крайней мере, следующие факторы:

a) совместимость оборудования со стерилизующим средством и условиями процесса стерилизации;

b) порядок очистки, при необходимости;

c) порядок введения, однородность, распределение и время контакта со стерилизующим средством;

d) физические и/или химические характеристики стерилизующего средства;

e) подтверждение эффективности процесса стерилизации;

f) образование остатков стерилизующего средства или продуктов распада;

g) высушивание поверхности оборудования, вступающей в контакт с продуктом (при необходимости);

h) поддержание стерильности после завершения процесса;

i) допустимые значения возможных остатков в продукции, вызванных процессом стерилизации оборудования, участвующего в технологическом процессе;

j) контроль параметров и установление пределов их изменения.

5.1.2 Параметры процесса и их погрешности следует задать, оформить документально и периодически пересматривать.

5.1.3 Во время процесса производства условия стерилизации следует контролировать, поддерживать в заданных пределах и регистрировать в течение всего процесса стерилизации.

5.1.4 Несмотря на то, что технологическая система может быть стерилизована как одно целое на месте (SIP), может оказаться полезным разделить систему на несколько частей для упрощения процесса стерилизации. Когда большая система стерилизуется путем деления ее на несколько частей, то

они должны частично перекрываться для гарантии того, что все части системы стерилизованы эффективно.

5.1.5 Может потребоваться применение сложной последовательности открывания и закрывания клапанов на трубопроводах. При ручном управлении следует разработать инструкцию с указанием всех операций. При автоматическом управлении следует тщательно разработать конструкцию системы и испытать ее.

5.2 Эффективность стерилизации на месте

Гарантированный уровень стерильности процесса и обоснование параметров процесса должны быть установлены в документации.

5.3 Оборудование

5.3.1 Оборудование, подлежащее стерилизации на месте

5.3.1.1 Конструкция и технология изготовления оборудования должны обеспечить его стерилизацию на месте и гарантировать проникание стерилизующих средств ко всем внутренним частям оборудования, контактирующим с продуктом и подлежащим стерилизации (такие как корпуса фильтров, ответвления труб, клапаны и пр.).

Конструкция оборудования должна предусматривать, по крайней мере, следующее:

a) гладкость внутренних поверхностей оборудования;

b) доступ стерилизующих средств ко всем необходимым поверхностям;

c) правильное размещение вводов для стерилизующих средств, чтобы, где требуется, обеспечить распределение стерилизующего средства;

d) отсутствие «мертвых» зон в трубопроводах;

e) организация стоков в системе, например уклонов трубопроводов для обеспечения полного удаления остатков жидкости из системы;

f) правильное расположение вводов для контроля процесса;

g) устройство выводов для безопасного удаления газообразных стерилизующих средств, при необходимости;

h) устойчивость оборудования к давлению, вакуумированию и нагреванию, при необходимости;

i) совместимость материалов оборудования (например, труб, резервуаров, клапанов, форсунок, фильтров, прокладок, датчиков и пр.) со стерилизующим средством в течение всех предполагаемых циклов стерилизации;

j) поддержание стерильности во время проведения и после завершения стерилизации на месте (например, повышенным давлением).

Следует уделять особое внимание материалам из смолы, например, применяемым для уплотнения.

Конструкция внутренних углов или изгибов (плеч) резервуаров и/или сосудов системы должна исключать образование воздушных мешков в них, которые могут стать причиной неполной стерилизации.

Конструкция и расположение клапанов, соединений и другого оборудования (например, теплообменников) должны быть такими, чтобы число недоступных поверхностей и возможность образования воздушных мешков были минимальными.

5.3.1.2 Документация на оборудование должна включать, по крайней мере, следующее:

a) описание оборудования, включая вспомогательные устройства, материалы, из которых изготовлено оборудование, и исполнительные чертежи (схемы фактически установленного оборудования);

b) документацию на стерилизующие средства и методы обработки, включая добавки и материалы, служащие основой для получения стерилизующих средств;

c) данные о контрольно-измерительных приборах для процесса стерилизации, включая характеристики датчиков, места их расположения, средства индикации и записи результатов контроля.

Примечание — Как правило, следует измерять температуру в наиболее холодных точках;

d) указания по технике безопасности и охране окружающей среды;

e) требования к монтажу, при необходимости;

f) документальное подтверждение соответствия программных средств управления и/или контроля процесса своему назначению и свидетельство о том, что они разработаны в соответствии с системой обеспечения качества;

g) планировочные решения и чертежи оборудования, подлежащего стерилизации, с указанием клапанов и потоков участвующих в процессе сред.

5.3.2 Оборудование, выполняющее стерилизацию на месте

5.3.2.1 Конструкция и технология изготовления оборудования должны предусматривать эффективное проведение стерилизации на месте и ее контроль. При аттестации процесса стерилизации нужно проверить, по крайней мере, следующее:

a) генерирование стерилизующего средства, при необходимости;

b) подачу стерилизующих средств в обрабатываемое оборудование с учетом требований технологии и безопасности;

c) распределение стерилизующего средства внутри обрабатываемого оборудования;

d) обеспечение условий для эффективной стерилизации всего оборудования;

e) контроль условий стерилизации в определенных местах;

f) безопасное удаление стерилизующего средства;

g) поддержание стерильности оборудования.

5.3.2.2 Документация на оборудование должна включать, по крайней мере, следующее:

a) описание оборудования, включая вспомогательные устройства, материалы, из которых изготовлено оборудование, и исполнительные чертежи;

b) документацию на стерилизующие средства и методы стерилизации, включая добавки и материалы, служащие основой для получения стерилизующих средств;

c) данные о контрольно-измерительных приборах для процесса стерилизации, включая характеристики датчиков, допустимые отклонения и места их расположения;

d) указания по технике безопасности и охране окружающей среды;

e) требования к монтажу, которые должны включать место расположения оборудования, требования к помещению, в котором оно устанавливается, вспомогательные системы для стерилизации на месте и места монтажа системы SIP;

f) документальное подтверждение соответствия программных средств управления и/или контроля процесса своему назначению и свидетельство о том, что они разработаны в соответствии с системой обеспечения качества.

5.3.3 Обнаружение отказов

Следует предусмотреть меры защиты, которые не допускали бы неправильной регистрации параметров процесса (например, показание ложных данных об эффективности процесса, в то время как он неэффективен) в случае отказа системы управления процессом.

Это может быть обеспечено за счет независимых систем контроля и управления или перекрестных проверок контроля и управления, которые обнаруживают любые отклонения и отказы.

6 Требования к стерилизующим средствам

6.1 Выбор стерилизующих средств

6.1.1 Используемые стерилизующие средства должны быть совместимы с оборудованием, не оставлять нежелательных остатков и обладать способностью обеспечивать установленный гарантированный уровень стерильности в пределах параметров стерилизации.

6.1.2 При выборе стерилизующих средств следует учесть взаимодействие с остатками продукта (ИСО 13408-4).

6.2 Качество стерилизующих средств

6.2.1 Должны быть в наличии данные, подтверждающие бактерицидную эффективность стерилизующего средства.

6.2.2 Следует составить и документально оформить спецификацию на стерилизующее средство, включающую требования к его чистоте.

6.3 Требования безопасности и охраны окружающей среды

6.3.1 Данные о безопасности работы со стерилизующим средством должны быть представлены в документальной форме.

6.3.2 Должны быть в наличии данные о возможном влиянии стерилизующего средства на окружающую среду для любого стерилизующего агента, исключая пар.

7 Процесс стерилизации на месте (SIP процесс)

7.1 Параметры процесса

7.1.1 Следует определить и документально оформить параметры процесса стерилизации (см. 5.2), включая минимально и максимально допустимые пределы. Эти параметры должны обеспечить стерилизацию оборудования методом SIP.

7.1.2 К этим параметрам относится, по крайней мере, следующее:

a) число циклов вакуумирования и их параметры;

b) концентрация стерилизующего средства;

c) влажность, температура, давление;

d) длительность режима стерилизации;

e) поддержание режима стерилизации (например, непрерывное удаление отработанного средства, контроль целостности вентиляционных фильтров, положительное давление);

f) тип стерильной очищающей среды, расход и температура среды, необходимой для очистки и сушки системы после сборки.

7.1.3 Следует определить и документально оформить средства контроля и управления параметрами процесса.

7.2 Разработка цикла стерилизации

7.2.1 Следует задать требования к процессу стерилизации, такие как эффективность для микробной нагрузки и летальность микроорганизмов, на основе которых должен быть разработан процесс стерилизации.

7.2.2 Следует разработать инструкции по проведению и определить параметры процесса, необходимые для достижения условий аттестованного метода стерилизации.

7.2.3 Все инструкции следует оформлять в письменной форме и выполнять их.

7.2.4 Следует найти наиболее трудные для стерилизации зоны оборудования и показать, что эффективность стерилизации в этих зонах соответствует требованиям.

8 Аттестация

8.1 Методики аттестации

Аттестацию следует проводить в соответствии с утвержденной методикой, которую следует периодически пересматривать. В методике должны быть указаны порядок проведения аттестации, критические этапы и критерии приемлемости. Аттестацию конструкторской документации (проекта) оборудования, аттестацию установленного оборудования, а также аттестацию в оснащенном состоянии и в эксплуатации следует выполнять по утвержденным методикам. Любые отклонения от методики должны быть расследованы, устранены и оформлены документально.

8.2 Аттестация конструкторской документации (проекта)

Конструкция (проект) системы стерилизации на месте должна обеспечивать соответствие системы своему назначению. На первом этапе аттестации должна быть проведена аттестация конструкторской документации (проекта) с целью подтверждения соответствия оборудования, процесса, помещений и материалов установленным требованиям.

8.3 Аттестация установленного оборудования

8.3.1 Общие положения

Целью аттестации установленного оборудования является подтверждение того, что все основное и вспомогательное оборудование для проведения стерилизации на месте и доставки стерилизующего средства, и оборудование, для которого предусмотрена стерилизация, поставлены на место использования и установлены в соответствии с заданными требованиями.

8.3.2 Монтаж оборудования

8.3.2.1 Следует проверить, что документации соответствуют:

a) расположение оборудования;

b) монтаж оборудования;

c) подсоединение оборудования к внешним сетям.

8.3.2.2 Следует проверить проведение калибровки (поверки) всех контрольно-измерительных приборов, имеющих критическое значение для процесса и используемых для контроля, индикации и

записи параметров. Калибровка (поверка) может быть проверена в начале аттестации в оснащенном состоянии.

8.3.2.3 Установленные компьютерные системы управления и программное обеспечение должны пройти аттестацию на соответствие ИСО/МЭК 90003 или другому руководству, относящемуся к продукции.

8.4 Аттестация в оснащенном состоянии

8.4.1 Аттестация в оснащенном состоянии должна показать, что установленная система может выполнить стерилизацию на месте всего оборудования, учитывая возможные отклонения.

8.4.2 Следует проверить инструкции по эксплуатации и убедиться, что работа по ним обеспечивает достижение заданных требований. Инструкции по эксплуатации должны содержать, по крайней мере, следующее:

a) пошаговый порядок выполнения операций;
b) методы обнаружения отклонений параметров цикла стерилизации и принимаемые меры;
c) инструкции по калибровке (поверке) и техническому обслуживанию;
d) методы обнаружения ошибок в показаниях контрольно-измерительных приборов;
e) данные для контактов в случае необходимости технической поддержки.

8.4.3 Потенциальные наиболее трудные зоны оборудования для стерилизации должны быть установлены путем рассмотрения индивидуальных физических или/и химических свойств стерилизующего средства и характеристик процесса стерилизации.

Примечание — «Мертвые» зоны и изгибы (плечи) резервуаров могут быть определены как наихудшие зоны для стерилизации.

8.4.4 Следует получить данные, подтверждающие, что условия стерилизации (время, давление, температура, концентрация стерилизующего средства и его распределение) находятся в допустимых пределах во всей системе стерилизации на месте.

8.4.5 В точках системы стерилизации на месте, имеющих важное значение, следует проверить, к каким последствиям может привести отказ каждого контрольно-измерительного прибора, индикация и запись неправильных результатов.

8.4.6 Следует определить число и место расположения датчиков, используемых при аттестации (например, температуры и давления). Достаточность этих точек и правильность их расположения для выполнения требований к SIP следует обосновать в документальной форме.

8.5 Аттестация в эксплуатации

8.5.1 Общие требования

8.5.1.1 Данные, полученные при проведении аттестации установленного оборудования и аттестации в оснащенном состоянии, должны быть утверждены до начала аттестации в эксплуатации.

8.5.1.2 Порядок представления оборудования для стерилизации к аттестации должен быть оговорен и отражен в документах (ИСО 14937).

8.5.1.3 Следует получить данные, подтверждающие достижение требуемых физических и/или химических условий (параметров) и их допустимых пределов во всем процессе. Следует обосновать и оформить документально расположение контрольных точек или приборов, указать требуемые условия (параметры) и подтвердить их выполнение (ИСО 14937).

8.5.1.4 Аттестация в эксплуатации должна включать сравнение и оценку параметров процесса, измеренных при стерилизации на месте и указанных в документации на систему. Допустимость любого отклонения от заданных во время разработки параметров должна быть подтверждена ссылкой на существующие данные или результаты испытаний.

8.5.1.5 Следует показать и документально оформить, что число датчиков для критических параметров при аттестации в эксплуатации достаточно для подтверждения соответствия процесса документации на систему.

8.5.1.6 Биологические индикаторы или инокулированные носители должны использоваться во время аттестации в эксплуатации. Они должны удовлетворять ИСО 11138-1 и другим частям ИСО 11138 и, при необходимости, ИСО 14937. Следует определить число и места расположения биологических индикаторов. В документации должно быть показано, что число и места расположения биологических индикаторов достаточны для подтверждения соответствия оборудования для стерилизации на месте заданным требованиям и что эти места представляют наибольший риск для стерилизации.

8.5.1.7 Химические индикаторы, используемые при аттестации в эксплуатации, должны удовлетворять требованиям ИСО 11140-1 и других стандартов серии ИСО 11140 и, при необходимости,

ИСО 14937. Следует определить число и места расположения химических индикаторов. В документации должно быть показано, что число и места расположения химических индикаторов достаточны для подтверждения соответствия оборудования для стерилизации на месте заданным требованиям и что эти места представляют наибольший риск для стерилизации.

8.5.1.8 При аттестации в эксплуатации следует провести стерилизацию не менее трех раз, причем все результаты должны быть положительными. Это служит подтверждением воспроизводимости и эффективности процесса стерилизации. То, что процесс стерилизации прошел успешно, должно быть подтверждено измерением физических параметров и инактивацией биологических индикаторов или инокулированных носителей, которые должны показать требуемую бактерицидную эффективность.

8.5.1.9 Если процесс стерилизации прошел неудачно (см. 8.5.1.8) по причинам, не связанным с работой испытуемой системы стерилизации на месте, то в протоколе должно быть указано, что этот случай не имеет отношения к данному процессу стерилизации, и проведение трех успешных испытаний не требуется.

Примечание — Примерами таких ошибок могут служить сбои в электрической сети, невыполненное обслуживание или отказ внешнего контрольного оборудования (ИСО 14937).

8.5.2 Бактерицидная эффективность

Анализ бактерицидной эффективности следует выполнять в следующем порядке:

a) Показать, что эффективность стерилизующего средства по отношению к устойчивости микроорганизмов к стерилизации достаточна для достижения гарантированного уровня стерильности 10^{-6}.

Примечание — Это может быть показано путем полного уничтожения микроорганизмов в устойчивом биологическом индикаторе для данного метода стерилизации.

Для аттестации эффективности цикла может быть использована одна или более биологических моделей. Выбор микроорганизмов должен быть основан на характеристиках цикла и на наихудших условиях. Выбор теста на микроорганизмы должен быть обоснован документально;

b) Установить, что существует эмпирическая математическая зависимость, определяющая кинетику инактивации в идентифицированных устойчивых микроорганизмах. Подтвердить, что летальность может быть экстраполирована для предсказания вероятности выживания микроорганизмов, подвергнутых определенной обработке.

Характеристики микроорганизмов, используемых для демонстрации бактерицидной эффективности процесса при воздействии стерилизующего средства при специфических условиях (такие как «величина *D*», популяция), должны быть установлены (путем тестирования или сертификатом поставщика) и оформлены документально. Методы тестирования, критерии приемлемости и результаты теста должны быть описаны в документах (ИСО 14161);

c) Установить переменные процесса, которые могут отрицательно повлиять на эффективность стерилизующего средства;

d) Оценить факторы, которые могут оказать отрицательное влияние на подачу и/или распределение стерилизующего средства.

Примечание — К таким факторам могут относиться, например, взаимодействие с материалами и остатками, продуктами распада или инактивации, образовавшимися при воздействии стерилизующего средства, например конденсат воды из пара или остатки от процессов производства, очистки и/или дезинфекции.

8.6 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации

8.6.1 Материалы аттестации конструкторской документации (проекта), аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии и аттестации в эксплуатации должны быть оформлены в виде протоколов (отчетов) и рассмотрены на предмет соответствия рассматриваемой системы заданным требованиям. Результаты рассмотрения должны быть оформлены документально.

8.6.2 При аттестации должно быть подтверждено соответствие системы документации, включая параметры процесса и допустимые пределы их изменений. Документация на систему должна включать критерии оценки каждого процесса стерилизации на месте или критерии приемлемости.

8.6.3 По результатам аттестации оформляют отчет (заключение) о соответствии процесса заданным требованиям. Заключение должно быть подписано лицами, ответственными за подготовку, рассмотрение и утверждение результатов аттестации на соответствие критериям приемлемости.

8.6.4 Отчет (заключение) об аттестации должен включать данные о калибровке (поверке) всех контрольно-измерительных приборов, действительной на период проведения аттестации в эксплуатации.

8.7 Повторная аттестация

8.7.1 Повторную аттестацию методов стерилизации на месте проводят с установленной периодичностью и после отказов системы стерилизации на месте.

8.7.2 Следует периодически рассматривать соответствие процесса стерилизации на месте критериям приемлемости. Порядок рассмотрения должен быть изложен в инструкции. Следует оформлять и сохранять отчеты о рассмотрении результатов повторной аттестации и принятых мерах в случае обнаружения отклонений.

8.7.3 Отчеты (заключения) о повторной аттестации следует оформлять документально и сохранять.

9 Текущий контроль

9.1 Контроль процессов стерилизации на месте

Следует предусмотреть текущий контроль параметров каждого процесса стерилизации на месте. Данные о параметрах должны записываться и сохраняться в качестве свидетельства того, что параметры системы SIP соответствовали заданным требованиям.

9.2 Инструкции по контролю параметров

Инструкции по контролю параметров должны соответствовать результатам аттестации и содержать, по крайней мере, следующее:

a) пошаговый порядок выполнения операций;

b) обязанности и ответственность;

c) критерии приемлемости для параметров цикла эксплуатации и действия, которые следует предпринять, если эти параметры выходят за допустимые пределы;

d) средства и методы, с помощью которых может быть установлена ошибка в результатах измерений при контроле, индикации и записи параметров;

e) подробное описание процесса стерилизации на месте;

f) инструкции по калибровке (поверке) и техническому обслуживанию;

g) данные для контактов в случае необходимости технической поддержки.

9.3 Документация о проведении процесса стерилизации на месте

9.3.1 Документация (протокол) проведения стерилизации на месте должна содержать, по крайней мере, следующее:

a) дату проведения стерилизации;

b) наименование и номер цикла процесса SIP;

c) фамилии и инициалы операторов;

d) параметры процесса SIP и их подтверждение.

Примечание — Протоколы могут содержать также распечатки данных о критических параметрах, например времени обработки, температуре и давлении, измеренных в заданных точках.

9.3.2 Могут использоваться другие данные (биологических или химических индикаторов) о том, что процесс стерилизации был проведен в установленных пределах.

9.3.3 Следует рассматривать и утверждать документацию о проведении стерилизации на месте до начала производства следующей серии продукции.

9.4 Контроль изменений

9.4.1 Следует оценивать изменения в оборудовании, стерилизующих средствах, параметрах процесса или выпускаемой продукции в плане их возможного влияния на эффективность стерилизации на месте и необходимость проведения повторной аттестации.

9.4.2 Следует учитывать характер изменений при определении объема аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии или аттестации в эксплуатации.

9.4.3 Следует документально оформлять результаты оценки, включая обоснование принятых решений и объем необходимой аттестации.

9.5 Техническое обслуживание оборудования

Техническое обслуживание следует проводить в плановом порядке в соответствии с инструкциями.

10 Обучение персонала

10.1 Персонал должен пройти обучение по утвержденным программам (методикам).

10.2 Следует разработать, документально оформить и внедрить в практику программу специального обучения персонала, включая:

a) принципы процесса и конструкцию оборудования;

b) порядок эксплуатации оборудования, его технического обслуживания и контроля, при необходимости;

c) порядок действий при отказе оборудования или отклонениях параметров процесса;

d) вопросы безопасности при работе со стерилизующими веществами и системой стерилизации на месте.

Приложение А
(справочное)

Стерилизация паром на месте

А.1 Введение

А.1.1 В настоящем приложении рассмотрены основные особенности стерилизации паром на месте.

А.1.2 Настоящее приложение относится к конструированию (проектированию), монтажу и контролю систем стерилизации паром на месте и подготовлено на основе практического опыта работы с этими системами. При разработке систем стерилизации паром на месте рекомендуется учитывать новые разработки в этой области.

А.1.3 Настоящее приложение следует рассматривать совместно с нормативной частью настоящего стандарта, в которую включены требования, применимые к стерилизации паром на месте.

А.2 Требования к процессу и оборудованию

А.2.1 Критическими параметрами процесса стерилизации паром на месте являются время, температура и давление пара. Их минимальные и максимальные пределы должны быть установлены и подлежат контролю во время всего цикла стерилизации.

А.2.2 Конструкция системы стерилизации паром на месте должна предусматривать:

a) полное вытеснение и удаление воздуха;

b) отвод пара из всех низких точек для предотвращения образования конденсата;

c) поддержание стерильности после завершения процесса стерилизации.

А.2.3 При разработке системы стерилизации паром должно быть учтено следующее:

- пар должен поступать таким образом, чтобы он проникал во все части системы;

- конструкция сосуда должна исключать удерживание воздуха в нем;

- отвод конденсата должен быть предусмотрен из низких точек системы.

- воздух может оставаться и/или конденсат накапливаться в клапанах, осушителях, «мертвых» зонах, низких точках, газовых фильтрах и полостях внутри системы, которые являются наиболее трудными местами для стерилизации паром (холодными или наихудшими точками);

- трубы должны иметь уклон в сторону стока и обеспечивать полное удаление конденсата. Конструкция частей, которые могут удерживать конденсат, должна обеспечивать полное его удаление.

- вытеснение воздуха паром должно обеспечиваться конструкцией системы и правильным расположением отводов. Возможно использование вытеснения воздуха паром самотеком или предварительное вакуумирование;

- может потребоваться закрывание мест отвода после удаления воздуха, если эти места не служат также для удаления конденсата;

- после завершения цикла стерилизации стерильный газ (воздух или азот) обычно вводится в систему через стерилизующий фильтр, в то время как вся система еще находится под положительным давлением. Газ используется для очистки системы от пара и конденсата и удерживается под небольшим положительным давлением до тех пор, пока система не будет готова к использованию. Поскольку при остывании трубопровода после стерилизации может образоваться вакуум, важно поддерживать положительное давление стерилизующего газа.

А.2.4 При использовании стерилизации паром на месте для стерилизации фильтров нужно принимать во внимание следующее:

- отводы конденсата должны быть предусмотрены в самых низких точках как в стерильных, так и в не стерильных частях размещения фильтра;

- отводы пара следует располагать, при необходимости, в местах удерживания воздуха.

- перепад давления на фильтре при рабочей температуре не должен превышать установленные изготовителем значения;

- следует контролировать давление пара и его перепад;

- температуру следует измерять после фильтра;

- фильтры с картриджами должны быть ориентированы так, чтобы обеспечить отвод конденсата с обеих сторон поверхности фильтра.

А.3 Качество пара

А.3.1 Неконденсирующиеся газы в паре, вода, масла из компрессоров и другие загрязняющие вещества следует контролировать согласно требованиям к пару.

А.3.2 Химический состав конденсата пара должен соответствовать требованиям для воды очищенной.

А.3.3 Конденсат пара должен соответствовать требованиям для воды для инъекций, если систему используют для приготовления парентеральных препаратов (или в других случаях, когда требуется применение воды для инъекций).

А.3.4 Пар, используемый при процессе стерилизации паром на месте, должен быть сухим, насыщенным и неперегретым.

А.4 Эффективность стерилизации

Для подтверждения эффективности стерилизации системой SIP используют, как правило, биологические индикаторы с *Geobacillus stearothermophilus* в 10^6 при инактивации фракционного цикла.

Метод стерилизации «с запасом» (overkill) рассмотрен в ИСО 14161 и ИСО 17665-1.

А.5 Текущий контроль

Следует предусмотреть распечатку значений параметров процесса стерилизации на месте, включая, как минимум, время, температуру и давление в заданных точках.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 11138-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 11138-1—2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1. Общие требования
ИСО 11138-2	IDT	ГОСТ Р ИСО 11138-2—2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 2. Биологические индикаторы для стерилизации оксидом этилена
ИСО 11138-3	IDT	ГОСТ Р ИСО 11138-3—2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом
ИСО 11138 (части 4—5)	—	*
ИСО 11140 (все части)	IDT	ГОСТ Р ИСО 11140 (все части) Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы
ИСО 13408-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-1—2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
ИСО 13408-4	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-4—2011 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте
ИСО 14161	—	*
ИСО 14937	—	*
ИСО 17665-1	—	*
ИСО/МЭК 90003	—	*

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

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичный стандарт.

Библиография

[1] ИСО 9000	Quality management systems — Fundamentals and vocabulary
[2] ИСО/ТС 11139:2006	Sterilization of health care products — Vocabulary
[3] ИСО 22442 (все части)	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
[4] 21 CFR — Part 11	Electronic records, electronic signature
[5]	EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 11, EEC Commission Document III/2244/87 Rev
[6]	Agalloco J. Steam Sterilization-in-Place Technology, Journal of Parenteral Science and Technology, 44, No. 5, 1990, pp. 253—256
[7]	Berman, D., Myer, T. and Chrai, S. Factors Involved in Cycle Development of a Steam-In-Place System, Journal of Parenteral Science and Technology, 40, No. 4, 1986, pp. 119—1121
[8]	Haeggstroem, M. New Developments in Aseptic Design Relating to CIP and SIP, Biotech Forum Europe 3/92, pp. 164—167, Dr. Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg
[9]	Marks, D. M., and Kirsten, D. E. An Integration Approach to CIP/SIP Design for Bioprocess Equipment, Pharmaceutical Engineering, March/April, 1999, pp. 34—45
[10]	Myer, T. and Chrai, S. Design Considerations for Development of Steam-In-Place Sterilization Processes, Journal of Parenteral Science and Technology, 35, No. 1,1981, pp. 111—115
[11]	Myer, T. and Chrai, S. Steam-In-Place Sterilization of Cartridge Filters In-line with a Receiving Tank, Journal of Parenteral Science and Technology, 36, No. 3,1982, pp. 108—112
[12]	Pflug, I. J. and Kirsten, D. E. Carrying out biological qualification, the control operation of moist heat (steam sterilization) processes for producing sterile pharmaceuticals and medical devices, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 54 (2), 2000
[13]	Seiberling, D. A. Clean-In-Place & Sterilise-In-Place Applications in the Parenteral solutions Process, Pharmaceutical Engineering, Nov/Dec, 6, No. 6,1986, pp. 30—35
[14]	Young, J. H., Ferko, B. L. and Gaber, P. P. Parameters Governing Steam Sterilization of Dead legs, Journal of Parenteral Science and Technology. 46, No. 4.1992, pp. 117—123

УДК 637.132.4:715.478:658.513:006.354 ОКС 11.080 Р26 ОКП 94 5120

Ключевые слова: стерилизация, лекарственные средства, оборудование, разборка, аттестация

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 17.08.2012. Подписано в печать 31.08.2012. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,80. Тираж 84 экз. Зак. 747.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru